T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA DEMOGRAFİK BULGULAR VE BİYOLOJİK TEDAVİ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Eray Onur MART

Ankara

2018

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA DEMOGRAFİK BULGULAR VE BİYOLOJİK TEDAVİ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Eray Onur MART

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran ERTEN

Ankara

2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda bizlere yol gösteren ve eğitimimde büyük katkısı olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Eğitim Koordinatörümüz ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman ERSOY'a, değerli hocam Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, yan dal rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde katkısı bulunan Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Şemnur BÜYÜKAŞIK'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a,

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, sayın hocam Prof. Dr. Şükran ERTEN'e,

İlgi ve alakalarını eksik etmeyen, sevgili klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER ve Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a,

Tezimin hazırlanmasında büyük katkı sağlayan Dr. Samet YAMAN'a,

Desteğini esirgemeyen ve bana her zaman yol gösteren Dr. Mutlu HIZAL'a,

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarıma ve asistanlığım süresince birlikte birçok güzel hatırayı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, aynı hastanede çalıştığım diğer doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve diğer personellere,

Hayatım boyunca beni hep destekleyen, her anımda yanımda olan, hayatım boyunca bir an dahi eksikliğini hissetmediğim, bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eray Onur MART

Ankara,2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER……...…....…i

KISALTMALAR……..…….….....iii

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ……..…….….....iv

ÖZET.....v

ABSTRACT.....vi

1.GİRİŞ……...……...…..…….….....1

2.GENEL BİLGİLER……...…….....2

2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi……..….....2

2.1.1.Tanım……..…....2

2.1.2.Tarihçe……...…..2

2.1.3.Epidemiyoloji…….....3

2.1.4.Patogenez……...3

2.1.5.Genetik……...…7

2.1.6.Klinik…….....8

2.1.6.1.Ateş.....9

2.1.6.2.Karın Ağrısı……...9

2.1.6.3.Göğüs Ağrısı……...….10

2.1.6.4.Eklem Bulguları……...….....10

2.1.6.5.Cilt Bulguları.....11

2.1.6.6.Vaskülit.....11

2.1.6.7.Skrotal Ağrı 11

2.1.6.8.Diğer Semptom ve Bulgular 11

2.2.Amiloidoz.....11

2.3.Laboratuvar Bulguları 12

2.4.Tanı 13
2.4.1.Klinik Tanı..... 13
2.4.2.Genetik Tanı 15
2.5.Ayırıcı tanı 16
2.5.1. Tümör Nekrozis Faktör Nedenli Periyodik Sendrom.....17
2.5.2. Hiper IgD Sendromu 17
2.5.3.MWS, FCAS, CINCA.....17
2.5.4.Juvenil Romatoid Artrit 18
2.5.5.Akut Romatizmal Ateş.....18
2.5.6.Behçet Hastalığı 18
2.6.Tedavi.....19
2.7.Kolşisin Direnci…….....20
2.8.Biyolojik Tedaviler.....21
2.8.1. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) İnhibitörleri.....21
2.8.1.1.Etanersept.....23
2.8.1.2.İnfliksimab.....23
2.8.1.3.Adalimumab.....24
2.8.1.4.Golimumab.....24
2.8.1.5.Sertolizumab.....24
2.8.1.6. Anti-TNF Tedavilerde Görülebilen Yan Etkiler.....25
2.8.2. İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörleri.....26
2.8.2.1.İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörlerini Yan Etkileri.....27
3.MATERYAL-METOD.....28
3.1.İstatistiksel Analiz.....28
4.BULGULAR.....29
5.TARTIŞMA.....34
6.SONUÇLAR 39
7.KAYNAKLAR..... 40
8.ÖZGEÇMİŞ 56

KISALTMALAR

AAA: AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

FMF : FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

MEFV: MEDITERRANEAN FEVER

RF : ROMATOİD FAKTÖR

DsDNA : DOUBLE STRAIN DNA

ANA : ANTİ NÜKLEER ANTİKOR

IL-1B : İNTERLÖKİN-1B

IL-8 : İNTERLÖKİN -8

TNF α : TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA

ASC : APOPTOSIS-ASSOCIATED SPECK LIKE PROTEIN CONTAINING A CARD DOMAİN

ARA : AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

ESR : ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

CRP : C REAKTİF PROTEİN

HSP : HENOCH SCHONLEİN PURPURASI

PAN : POLİARTERİTİS NODOSA

TRAPS: TNF ASSOSIYE PERIODIC SYNDROME

HIDS : HİPER IgD SENDROMU

MWS : MUCKLE WELLS SYNDROME

FCAS : FAMİLYAL SOĞUK OTOİNFLAMATUAR SENDROM

CINCA : KRONİK İNFANTİL NÖROLOJİK KUTANÖZ VE ARTİKÜLER SENDROM

CIAS : COLD INDUCED AUTO-INFLAMATUARY SYNDROME

JRA : JUVENİL ROMATOİD ARTRİT

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 2.1. AAA'lı Hastalardaki Temel Klinik Bulguların Farklı Toplumlar Arasındaki Görülme Sıklıkları (%)

Tablo 2.2. AAA İle Ayırıcı Tanı Gerektiren Hastalıklar

Tablo 2.3. TNF-α'nın biyolojik etkileri

Tablo 2.4. TNF inhibitörü ajanlarla gözlenen yan etkiler

Tablo 4.1.Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.3. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı

Tablo 4.4. Hastaların MEFV gen mutasyonları dağılımı

Tablo 4.5 Kullanılan biyolojik tedavi sıklıkları karşılaştırılması

Tablo 4.6. Tedavilere göre MEFV mutasyonu karşılaştırması

Tablo 4.7. Anakinra kullanan grupta MEFV mutasyonları dağılımı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 AAA etyopatogenezinde pirin B30.2 alt birimi

Şekil 2.2. Farklı anti-TNF ajanların moleküler yapıları

Şekil 4.1. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı almış hastaların demografik görüntülemesinin ve kolşisin direnci mevcut olan hastalarda biyolojik ajan kullanım sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak yapılan çalışmaya AAA tanısı olan 246'sı erkek, 488'i kadın toplam 734 hasta dahil edildi. Livneh tanı kriterlerine göre AAA tanısı alan hastalara ait bilgiler retrospektif olarak kaydedildi. Her hasta için romatoloji polikliğine başvuru anında alınan anamnezler ve yapılan tetkikler esas alınarak, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, atak sıklığı, amiloidoz varlığı, biyolojik tedavi kullanımı, eşlik eden hastalık öyküsü, kolşisin tedavi dozları, kullanın ek tedaviler, sakroileit varlığı, artrit varlığı, MEFV gen analizi sonuçları kaydedildi. Tüm hastalar demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Merkezimizde takipli AAA tanılı 734 hastanın yaş ortalaması 38,84 ± 13,79 (14-81) idi. Çalışmaya dahil edilen 734 hastanın %33.5'i erkek (n=246), %66.5'i kadın (n=488) idi. Hastaların %61.3'ünde ailelerinde AAA öyküsü mevcuttu (n=450). Hastalar klinik özelliklerine göre incelendiğinde, hastaların %49.5'inde (n=363) artrit mevcuttu. Hastaların %12.3'ünde (n=90) sakroileit kliniği mevcuttu. Hastaların %10.2'sinde (n=75) amiloidoz mevcuttu. Çalışma grubumuzdaki hastaların %54.4'ünde (n=399) MEFV gen mutasyonları pozitif saptandı. Hastaların gen mutasyonlarının sıklıkları karşılaştırıldığında M694V gen mutasyonu en sık izlenen gen mutasyonu olup, M694V gen mutasyonlu hasta grubu %17.9 (n=131) olarak saptandı. 2 mg/gün kolşisin dozuyla remisyona girmeyen, kolşisin dirençli olan, tedavilerinde biyolojik ajanlara başvurulan toplam 81 hasta saptandı. Bu hastalarda kullanılan biyolojik tedavi sıklıkları karşılaştırıldığında, en sık kullanılan biyolojik tedavinin Anakinra olduğu saptandı (%3.8 (n=28)). Diğer biyolojik tedavilerin kullanım sıklıkları, Etanersept %3 (n=22), Adalimumab %1.5 (n=11), İnfliksimab %1 (n=7), Golimumab %0.7 (n=5), Kanakinumab %0.5 (n=4), Sekukinumab %0.4 (n=3), Sertolizumab %0.1 (n=1) olarak saptandı. Kolşisin kullanan hastalarla IL-1 blokörü kullanan hastalar karşılaştırıldığında, MEFV mutasyon sıklığı ve M694V mutasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonu, kolşisin direnci, biyolojik tedavi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the frequency of biological agent use and colchicine resistance in patients with familial Mediterranean fever (FMF).

Material and Methods: 246 males, 488 females in the total of 734 patients with a diagnosis of FMF, were included in this retrospective study**.** According to the Livneh diagnostic criteria, the data of patients diagnosed as FMF was recorded retrospectively. Age, sex, family history, frequency of attack, presence of amyloidosis, use of biological therapy, history of concomitant disease, colchicine treatment doses, use of additional treatments, presence of sacroileitis, prolonged arthritis, based on the history obtained at the time of admission to the rheumatology polyclinic The presence of MEFV gene analysis was recorded. All patients were evaluated statistically in terms of demographic and clinical features.

Results: The mean age of 734 patients diagnosed with FMF at our center was 38.84 ± 13.79 (14-81). Of the 734 patients included in the study, 33.5% were male (n = 246) and 66.5% were female (n = 488). 61.3% of the patients had a history of FMF in their families (n = 450). When the patients were examined according to their clinical characteristics, arthritis was present in 49.5% (n = 363) of the patients. In 12.3% of the patients (n = 90), there was a sacroileitis clinic. Amyloidosis was present in 10.2% (n = 75) of the patients. MEFV gene mutations were positive in 54.4% (n = 399) of the patients in our study group. M694V gene mutation was the most commonly observed gene mutation [17.9% (n = 131)]. A total of 81 patients who were not in remission, were resistant to colchicine and who were treated with biological agents were found to have a 2 mg/day colchicine dose. When the frequences of biological treatment were compared, Anakinra was the most frequently used biological treatment (3.8% (n = 28)). The frequency of other biological treatments were as follows: Etanercept 3% (n = 22), Adalimumab 1.5% (n = 11), Infliximab 1% (n = 7), Golimumab 0.7% (n = 5), Canakinumab 0.5% (n = 4) , Secukinumab 0.4% (n = 3), Certolizumab 0.1% (n = 1). IL-1 blocker users and colchicine treated patients were similars in terms of MEFV mutation frequency and M694V mutations.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene mutation, colchicine resistance, biological agent

1.GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş atakları ve serozal inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (1). AAA daha sık olarak Akdeniz havzasında yaşayan; Sefardik Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk toplumunu içine alan belli bir populasyonu etkilemektedir (1,2). Son yapılan çalışmalarda dünya genelinde 100.000'in üzerinde AAA tanılı hasta olduğu bildirilmektedir. Türk toplumunda bu oran 1/1073 olarak belirtilmiştir (3).

Hastalığın etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte; MEFV (Mediterranean Fever) gen mutasyonunun başlattığı proinflamatuar sürecin hastalığı ortaya çıkardığı düşünülmektedir (4). Hastalıkla ilgili yaklaşık 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmaktadır. En sık görülen 3 mutasyon M694V, E148Q, V726A olup, AAA'lı olguların %70'inden fazlasında MEFV gen mutasyonları izlenmiştir (5). Türk AAA Çalışma Grubunun 1090 Türk hasta üzerinde yaptığı çalışmada en sık gen mutasyonunun M694V olduğu belirtilmiştir (4,5,6).

Ailevi Akdeniz Ateşli hastaların %90'ında klinik bulgular 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Hastalığın klasik klinik tablosunu ateş, poliserozit ataklarına bağlı karın ağrısı, göğüs ağrısı ile eklem bulguları ve cilt bulguları oluşturmaktadır (7). Hastalığın seyri sırasında Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodoza (PAN) gibi vaskülitik hastalıklar da görülebilmektedir (8).

Amiloidoz AAA'nın prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Amiloidoz özellikle böbrekleri etkilemekte ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (9).

Hastalığın tanısı anamnez ve klinik bulgulara dayanmaktadır. Kolşisin tedavisiyle semptomların gerilemesi ve gen mutasyon analizleri tanıyı destekleyici yönde rol oynamaktadır (10). Düzenli kolşisin kullanımının hem atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı; hem de amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir (10,11). Hastanın yaşı, kilosu ve hastalık şiddetine bakılmaksızın önerilen profilaktik kolşisin dozu 1–1,5 mg/gündür. Daha yüksek dozların bölünmüş dozlarda verilmesi uygun görülmektedir. Genelde 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda beklenen etki düşük olacaktır. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilmektedir(131). Kolşisin direnci durumu söz konusu olduğunda tedavide kullanılacak ajanlar biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlardan kullanımı en sık olanlar IL-1 inhibisyonu yapan Anakinra ve Kanakinumab(132,133), anti TNF etki gösteren İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab ve Etanersept'tir(134,135).

Biz bu araştırmamızda AAA tanılı hastaların demografik görüntülemesini ve kolşisin direnci mevcut olan hastalarda biyolojik ajan kullanım sıklığımızı araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi çoğu kez ateş ile birlikte olan periton, synovium, plevra ve nadiren de perikardın tutulabildiği, tekrarlayan ve kendini sınırlayan serozit ataklarıyla karakterize otozomal resesif(OR) geçişli bir hastalıktır (1). Klinik tabloya monoartiküler veya oligoartiküler artrit ve deri döküntüleri de eşlik edebilmektedir (12).

Ailevi Akdeniz Ateşi herediter periodik ateş grubu hastalıkları arasındadır ve dünya çapında 100.000' den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir (1,13). Hastalık daha sık olarak Akdeniz bölgesinde yaşayan toplumlarda görülmekle birlikte, son yıllarda dünyanın değişik bölgelerinden de hastalar tanımlanmaktadır (14). Etyolojisinde MEFV adı verilen gendeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır (6,15).

Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli komplikasyon sekonder amiloidoz gelişimidir (9,16).

2.1.2. Tarihçe

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından, tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki Yahudi bir çocuğun bildirilmesiyle tanımlanmıştır (17).

1945 yılında hastalık Siegel tarafından, kendisinde ve 10 Sefardik Yahudi'de benzer şikayetler olması üzerine 'Benign Paroksismal Peritonit' adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve yayınlanmıştır (18). 1946 yılında ülkemizde ilk kez A. Marmaralı'nın 'Garip Bir Karın Sendromu' adı altında tanıttığı bu hastalığa 1948 yılında Riemann 'Periyodik Hastalık' demiştir (19). 1951 yılında Mammou ve Cattan hastalığın ailesel geçişini ve amiloidozla olan ilişkisini göstermişlerdir (20). İsrail'li araştırmacı Heller 1955-1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamıştır (21). Sohar ve arkadaşlarının önerdiği 'Familial Mediterranean Fever' (Ailevi Akdeniz Ateşi) ismi 1967 yılından beri yaygın olarak kullanılmaktadır (22). İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından AAA tedavisinde kolşisinin faydaları ortaya konulmuştur(23).

1997 yılında hastalıktan sorumlu olan MEFV geni ve onun kodladığı Pyrin (marenostrin) adlı protein tanımlanmıştır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde bir kilometre taşıdır (24).

2.1.3. Epidemiyoloji

AAA Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda, özellikle Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen bir hastalıktır (14). Bununla birlikte Yunanistan, İtalya, Küba ve Belçika'dan da hasta bildirimleri mevcuttur (25,26). Türkiye, hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri olup, Türk populasyonundaki AAA prevalansı 1/1073 olarak bildirilmiştir. Orta Anadolu'da prevalans 1/395 'e kadar çıkmaktadır (27,28). AAA prevalansı Ermeniler'de 1/1500, Araplar'da 1/2600, Kuzey Afrika'da yaşayan Sefardik Yahudilerde ise 1/250- 1/500 olarak bildirilmektedir (29,30,31). Taşıyıcı sıklığı Türk toplumunda 1/5 gibi yüksek bir oranda izlenirken; Ermeniler'de 1/7, Yahudiler'de ise 1 /11 oranında izlenmiştir (29,30,31).

Hastalık ülkemizde Akdeniz Bölgesi'nde, İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayanlarda daha sık görülmektedir (32).

AAA'nın her iki cinsiyeti eşit sıklıkta etkilediği belirtilmesine karşın mevcut bazı çalışmalar erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü ve daha şiddetli seyrettiğini rapor etmişlerdir (33).

2.1.4.Patogenez

AAA etyolojisi tam olarak bilinmeyen, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış herediter bir hastalıktır. AAA atakları sırasında inflamatuar olayların meydana geldiği bilinse de moleküler mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Etyopatogenezi açıklamak için bir takım hipotezler öne sürülmüştür (34). Bunlardan bazıları şunlardır:

Nötrofil cevabı: Ailevi Akdeniz ateşi atakları sırasında nötrofillerden zengin serozal inflamatuar reaksiyonlar meydana geldiği için, AAA'lı hastaların nötrofilleriyle sağlıklı olguların nötrofilleri in vitro şartlarda karşılaştırılmış; AAA'lı nötrofillerin normal fagositoz, kemotaksis, mikrotübüler fonksiyon ve morfolojide olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik AAA hastalarının nötrofillerinin ısı ve hipotonik ortama yanıt olarak daha fazla lizozim salgıladığı ve artmış kemoluminesens gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca AAA'lı hastaların monositlerinin fagositik ve bakterisidal kapasitelerinin normalden düşük olduğu saptanmıştır, ancak bu veriler AAA patogenezini aydınlatma konusunda yeterli olamamıştır.

Katekolamin metabolizma bozukluğu: AAA'da noradrenalin salgısı ile atakların başladığı ve üriner noradrenalin atılımının arttığı izlenmiştir. Bunun üzerine reserpin verilerek noradrenalin depoları boşaltılıp, nörotransmitterlerin salınımı azaltıldığında akut AAA atağının baskılandığı izlenmiştir. Bu bulgular, AAA'nın katekolamin mekanizmasındaki bir defekte bağlı olabileceği şüphesini uyandırmıştır.

Lipid metabolizma bozukluğu: Yağ metabolizmasındaki bozukluk sonucunda oksidan maddelerin üretilmesi ve bunların hücre membranlarına zarar vererek, AAA atağının gelişmesine neden olabileceği düşünülmüştür, fakat bu hususta fazlaca araştırma yapılmasına rağmen net bir sonuca ulaşılamamıştır.

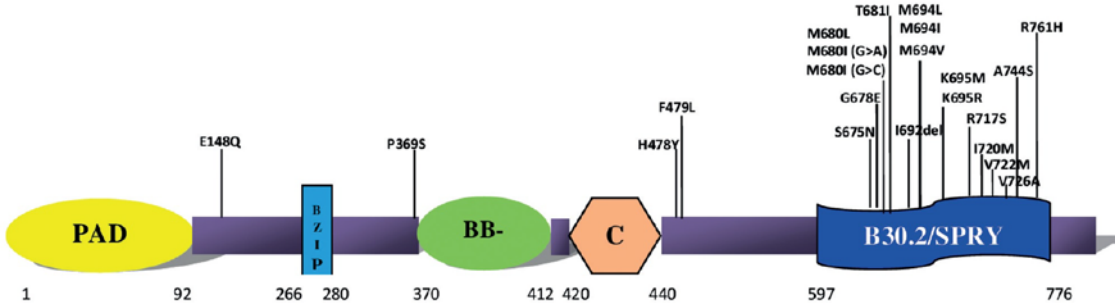
İmmünolojik faktörler: AAA tanısı olan bazı olgularda poliklonal immünglobülin artışı, T hücre sayısında hafif düzeyde düşüş, supressör T hücre fonksiyonunda bozukluk, PPD yanıtında bozukluk izlenmesi; romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), çift sarmallı DNA (dsDNA) gibi otoantikorlara rastlanılması nedeniyle, immunolojik anormalliklerin hastalık ile ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçta AAA'nın primer otoimmün bir hastalık olmadığı, belirtilen immünolojik değişikliklerin inflamasyona sekonder ortaya çıkan nonspesifik bulgular olduğu saptanmıştır

Sitokinlerin rolü: Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttıran, nötrofilleri aktive eden, akut faz yanıtlarını

başlatan proinflamatuar bir sitokindir. AAA atağı sırasında TNF- α düzeyleri belirgin şekilde yüksek, remisyon sırasında ise düşük bulunmuştur. Ancak bu bulgu da inflamasyona ikincil ortaya çıkan bir durum olarak belirtilmiştir. Sonuç olarak tüm bu değişiklikler AAA patolojisindeki esas bozukluklar olmaktan çok ikincil değişiklikler olarak görülmektedir.

AAA ile ilgili öne sürülen hipotezlerden kesin veriler elde edilememesi araştırmacıları hastalığın etyopatogenezinde kalıtımın rol oynayabileceği düşüncesine yöneltmiştir. Kalıtımın kesin rolü 1992 yılında AAA geninin 16.kromozomun kısa kolunda olduğunun saptanması ile ortaya konulmuştur (35). Daha sonraları bu gen klonlanmış ve 1997 yılında MEFV geni adı verilmiştir. MEFV geni, 10 kb uzunluğunda bir gen olup, 10 eksondan oluşmuştur ve 781 aminoasitlik bir protein olan Pirin (Marenostrin) adlı proteini kodlamaktadır. Pirin esas olarak myeloid seri hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bu protein, inflamasyon sürecinde, polimorfonükleer lökosit, IL- 1B (interlökin-1B) aktivitesi, natural killer hücresi aktivitesi ve bu hücrelerin apoptozisini düzenleyerek antiinflamatuar bir rol oynamaktadır (36). Ailevi Akdeniz Ateşi'nde MEFV genindeki mutasyon, anormal pirin proteini sentezine neden olarak kontrolsüz bir inflamasyon yanıtına neden olmaktadır (37).

Chae ve arkadaşları mutant farelerde yaptıkları çalışmalarda mutasyona uğramış pirinin kaspaz-1'in proteolitik aktivasyonunu inhibe ederek IL-1β parçalanmasını regüle ettiğini ileri sürmüştür. Chae ve arkadaşları'nın ileri sürdüğü metabolik yolda pirin, ASC (Apoptosis-associated speck like protein containing a CARD domain) proteinine bağlanmak için kaspaz–1 ile yarışır (38). ASC inflamazom olarak adlandırılan kompleksi bir araya getirir. Bu makromoleküler kompleks inflamatuar sitokinlerinin varlığında pro-kaspaz-1'i aktive eder. Pirin bu metabolik yolda inflamasyon önleyici sitokinlerin uyarımı ile ASC' ye bağlanır ve prokaspaz–1'in aktif hale geçmesini ve IL–1B salınımını engeller (39). Mutant pirin ASC' ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyemez (40). Chae ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan başka bir çalışmada ise pirinin B30.2 altbirimiyle kaspaz-1'e direkt bağlanarak inaktivasyon sağladığı saptanmıştır (40).



Şekil 2.1 AAA etyopatogenezinde pirin B30.2 alt birimi

Ayrıca hem bu çalışmada hem de Goulielmos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada B30.2 alt biriminin üç boyutlu yapısı belirlenmiş ve ciddi hastalık fenotipiyle sonuçlanan mutasyonların (M680I ve M694V) bu alt birimin kaspaz–1 ile etkileşme bölgesinde bulunduğu gösterilmiş ve böylece genotip-fenotip korelasyonuna moleküler bir boyut kazandırılabilinmiştir (41).

2.1.5.Genetik

Günümüze kadar AAA ile ilgili 100'ün üzerinde MEFVgeni mutasyonu tanımlanmış olup, bunlar arasında en sık görülen mutasyonun M694V mutasyonu olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla E148Q, V726A, M680I, M694I takip etmektedir. AAA'lı olguların %70'inde bu beş mutasyon izlenmektedir (5,42).

Çeşitli çalışmalarda homozigot M694V mutasyonunun hastalığın erken yaşta başlangıcı, artan atak sıklığı, dirençli atak hikayesi ve amiloidoz oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,5,43).

AAA'lı Türk olgularla yapılan çalışmalarda M694V mutasyonunun en sık görülen mutasyon olduğu, amiloidli AAA'lıların hepsinde en az bir allelde M694V mutasyonu saptanmıştır (6,12,30,33,44).

E148Q mutasyonunun ise iyi prognozla ilişkili olduğu ve asemptomatik AAA'lılarda en sık saptanan mutasyon olduğu belirtilmiştir (3,45).

Genetik bulgular moleküler tanı açısından kesin tanı yöntemi olarak görülmemelidir. Çünkü klinik olarak kesin AAA olan hastaların %70'inden fazlasında MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Geri kalan hastalarda ise heterozigot veya teşhis edilebilir bir

gen mutasyonu izlenmemiştir. Öte yandan MEFV gen mutasyonu olan bazı kişilerde hastalığın asemptomatik olabileceği görülmüştür. Tüm bu verilere dayanarak MEFV geninde mutasyon saptanmasının, klinik bulguları AAA ile uyumlu olan hastalarda klinik tanıya yardımcı bir yöntem olabileceği kabul edilmektedir (46).

Tüm bu veriler ışığında, AAA çok geniş bir kliniğe sahiptir ve genotip-fenotip korelasyonu hastalar içinde çok değişkendir. Hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkışında genotipik özelliklere ek olarak, çevresel faktörlerin ve etnik kökenin de rol oynayabileceği düşünülmektedir (47).

2.1.6.Klinik

Klinik bulgular hastaların yaklaşık %90'ında 20 yaşından önce başlamaktadır (48). Ailevi Akdeniz Ateşi'nin izlenen en karakteristik kliniği ataklar halinde ortaya çıkan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem şikayetleri ve cilt bulgularından oluşmaktadır. Bu semptomlar her zaman bir arada olmamakla birlikte, atakların süresi genellikle 2-3 gün, bazen daha uzun (7-10 gün) süreyle izlenebilmektedir. Atakların sıklığı her hastada farklı izlenebilmektedir. Bazı hastalarda yılda 1-2 atak izlenirken, bazı hastalarda ayda 1-2 defa atak izlenebilmektedir. Bununla birlikte hastalarda aylar ya da yıllar süren spontan remisyonlar izlenebilmektedir. Spontan remisyonların süreleri hastadan hastaya göre değişmektedir. Ataklar genelde daha genç yaşlarda daha sık ve şiddetli izlenirken, ileri yaşlarda atak sıklığı ve şiddeti azalmaktadır. Atakların kendini sınırlayıcı nitelikte olması hastalığın en önemli özelliklerinden birisidir. AAA'da izlenen en sık klinik bulgular ateş, karın ağrısı (peritonit), göğüs ağrısı (plörit), eklem ağrısı (artrit), cilt bulguları (erizipel benzeri eritem) olarak sıralanabilir (49).

AAA'nın klinik bulgularının görülme sıklığı farklı etnik kökenler arasında da değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin artrit daha sık olarak Türk ve Yahudiler'de görülürken, plörit daha sık olarak Ermeniler'de görülebilmektedir (51).

Klinik bulgular farklı etnik kökenlerde değişiklik gösterebildiği gibi, aynı etnik kökene dahil hastaların farklı coğrafi bölgede yaşayanlarında da değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda Ermenistan'da yaşayan AAA'lı Ermeniler'le, Amerika'da yaşayan AAA'lı Ermeniler kıyaslandığında Ermenistan'da yaşayanlarda amiloidoz sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Türkiye'de

yaşayan Türkler'de, Almanya'da yaşayanlara göre amiloidoz sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm bu bulgular etyopatogenezde etnik ve çevresel faktörlerin ortak etkisini kanıtlar niteliktedir (52).

Tipik klinik bulguların farklı etnik kökenlerde görülme sıklığı tablo 2.1.'de gösterilmektedir.

Klinik Bulgu	Türk	Yahudi	Arap	Ermeni
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plörit	31	40	43	87
Erizipel Benzeri Eritem	21	46	3	8

Tablo 2.1. AAA'lı Hastalardaki Temel Klinik Bulguların Farklı Toplumlar Arasındaki Görülme Sıklıkları (%)

2.1.6.1.Ateş

Hastalığın en karakteristik bulgularından birisidir. Hastaların hemen çoğunda ataklarının bir döneminde ateş vardır. Ancak bununla birlikte, ateşsiz atak tanımlayan az sayıda hasta da görülebilmektedir. Ateş üşüme titreme ile başlayabilmekte ve 12-24 saatte 39-40 derece gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir. Ateş çoğu durumda 48 saatte spontan olarak gerilemektedir. AAA için karakteristiktir, fakat spesifik değildir (49). Periyodik ateş sendromları grubundaki hastalıklarda ve başka birçok hastalıkta tekrarlayan ateş atakları izlenebilmektedir (53).

2.1.6.2.Karın Ağrısı (Peritonit)

Karın ağrısı AAA'lı vakaların yaklaşık %95 kadarında görülebilen en sık klinik bulgu olarak izlenmektedir. Ağrı karında farklı kadranlardan başlayıp tüm karna yayılan bir ağrı olarak izlenmektedir. Ağrının vasfı hastaya göre değişebilmekte ve lokal ağrı veya yayılma ağrıları olarak izlenebilmektedir. Ağrının şiddeti karında hafif şişkinlik hissinden, ağır peritonit tablosuna kadar değişebilen geniş bir spektrumda olabilmektedir (54).

Hastaların fizik muayenelerinde karında yaygın hassasiyet, defans, rebound saptanabilmekte ve barsak sesleri azalmış olarak izlenebilmektedir. Barsak seslerinin azalması ve radyografide hava sıvı seviyelerinin izlenebilmesi akut batın ile prezente olan hastalıkları akla getirmektedir, fakat hastalar sorgulandıklarında geçmişte genellikle steril, inflame periton dışında pozitif bulgu vermeyen appendektomi, laparotomi yada laparoskopik bir cerrahi operasyon öykülerinin olduğu saptanmaktadır (55). AAA hastalarının gereksiz acil cerrahi girişimlere maruz kalmalarını önlemek açısından elektif apendektomi yapılmasının faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak birçok klinisyen tarafından bu uygulama; diğer akut peritonit nedenlerini dışlamayacağını, hastalığın bizzat kendisinin peritoneal yapışıklıklara ve fibrotik bantlara neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir (56).

2.1.6.3.Göğüs Ağrısı (Plörit)

Karın ağrısına bağlı yansıma ağrıları dışında vakaların %40-70'inde plöritik vasıfta göğüs ağrısı izlenebilmektedir. Ağrı çoğu kez tek taraflı olmakla beraber çift taraflı da izlenebilmektedir. Fizik muayenede semptom izlenen tarafta solunum sesleri azalıp, plevra frotmanı duyulabilmektedir. Radyografide az miktarda plevral sıvı ya da atelektazik alanlar izlenebilmektedir. Alınan plevral sıvı transuda niteliğindedir (57). Plörit atağı geçiren bir hastada karşılaşılan tanısal zorluklardan birisi de perikardiyal bir atağın söz konusu olabilmesidir. Perikardit AAA'nın nadir bir bulgusu olup tamponadın eşlik ettiği komplike bir atak haline gelmedikçe tanısı zor konulabilecek klinik bir durumdur. Göğüs ağrısı varlığında, tabloya retrosternal ağrı, EKG değişiklikleri ve EKO'da perikardiyal efüzyona ait bulguların saptanması durumunda perikardit akla gelmelidir (58).

2.1.6.4.Eklem Bulguları (Artrit-Artralji)

Eklem bulguları hastaların %75'inde izlenen, ateş ve karın ağrısından sonra, AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur. Eklem tutulumu hastaların %70'inde artrit, %30'unda artralji şeklinde izlenmektedir. AAA'da eklem bulguları çoğunlukla alt ekstremitelerin büyük eklemleri olan ayak bileği, diz ve kalça ekleminde yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, noneroziv akut monoartrit şeklinde izlenmektedir. Tutulan

eklemde tipik olarak, inflamatuvar sürece bağlı olarak, şişlik ve kızarıklık izlenmektedir. Eklem bulguları genellikle birkaç gün veya 1-2 haftalık sürede spontan gerilemektedir (59). AAA'lı hastalarda eklem tutulumunun nadir izlenen bir şekli de HLA- B27 negatif, sakroileitle seyreden, seronegatif spondiloartropati tablosu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu klinik tablo hastalığın atak döneminde akut olarak ortaya çıkmakta ve kısa sürede kaybolmaktadır. AAA artritinde eklemden alınan sinovyal sıvı örneği lökositten zengin olup, akışkanlığı azalmış ve sterildir (60).

2.1.6.5.Cilt Bulguları

AAA hastalarında cilt bulgularının sıklığı %10-20 oranında saptanmıştır. Bunlar arasında en sık izlenen bulgu erizipel benzeri eritemdir. Genellikle çocuk yaş döneminde izlenmekle birlikte, AAA'lı çocukların %11'inde izlenmektedir. Erizipel benzeri eritem çoğunlukla ayak sırtında ve tibia ön yüzünde izlenmektedir ve düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Döküntü, ateş ve bazen de eklem bulguları ile birlikte ortaya çıkmakta, çoğunlukla 24-48 saatte spontan gerilemektedir (49). Bunun dışında hastalarda tekrarlayan oral aftlar, psöriazis, eritema nodozum görülebilen mukokütanöz lezyonlar arasındadır (61).

2.1.6.6.Vaskülit

AAA tanılı hastaların %5-7'sinde vaskülit izlenebilmektedir. Henoch Schönlein Purpurası, Poliarteritis Nodosa gibi vaskülitlerin MEFV gen mutasyonu ile ilişkili olduğu ve AAA'lı hastalarda izlenme oranının genel populasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır (62). AAA ile epidemiyolojik benzerlikler gösteren Behçet Hastalığı'nda, bazı MEFV gen mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) sağlıklı kontrol gruplarına göre sık görülmesinden dolayı, AAA hastalarında söz konusu mutasyonların Behçet Hastalığı için yatkınlık oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (63).

2.1.6.7.Skrotal Ağrı

AAA hastalarının ufak bir kısmında akut skrotal inflamasyon gelişebilmektedir. Bu durum sıklıkla tek taraflıdır ve prepubertal erkeklerde AAA'nın ilk bulgusu olarak

izlenebilmektedir. Bu vakalarda kısa zaman içinde giderek artan şiddette ağrı, ateş, skrotal şişlik ve ödem oluşmaktadır. Vakaların çoğunda sadece tunika vaginalis inflamasyonu olmasına rağmen bazı vakalarda testis torsiyonu görülebilmektedir (64).

2.1.6.8.Diğer Semptom ve Bulgular

Kas Bulguları

Tekrarlayan baldır kas grubu ağrıları ve bel ağrıları hastalarda görülebilen şikayetlerdendir. Hastaların AAA atakları sırasında şiddetli ve yaygın myalji görülebilmektedir. Bazen bu kas ağrıları 6 haftaya kadar uzayabilmekte ve yüksek ateş, laboratuvarda yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), normal kreatin fosfokinaz düzeyleri ile karakterize 'Uzamış Febril Myalji' tablosu gelişebilmektedir (65,66).

Nörolojik Bulgular

Hastalarda sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısı şikayeti izlenmektedir . Nadir olgularda Mollaret menenjiti tipinde tekrarlayan aseptik menenjit gelişebilmektedir. Ayrıca febril konvülziyonlar ve EEG değişiklikleri saptanan vakalar da mevcuttur (67). Daha nadir olarak psikiyatrik bozuklukların izlendiği vakalar da bulunmaktadır.

2.2.Amiloidoz

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması bozukluğudur. AAA ile birlikte amiloidoz gelişebileceği ilk kez 1952 yılında Mamou ve Cattan tarafından saptanmıştır. Amiloidoz AAA'lı hastalarda görülen, amiloid A (AA tipi) protein depolanmasından dolayı oluşan en ciddi komplikasyondur ve AAA hastalarında son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif nefropati olarak prezente olmaktadır (68).

Bunun dışında kalp, böbrek üstü bezleri, karaciğer, tiroid ve ince bağırsaklar gibi bir çok organda da amiloidoz gelişebilmektedir. Amiloidoz sıklığında çeşitli etnik kökenler arasında farklılık görülebilmektedir. Amiloidoz gelişme riski tedavi

edilmeyen Kuzey Afrika'lı Yahudiler'de %90, Türkler'de ise %60 olarak saptanmıştır (69).

Amiloidoz gelişimi ile atakların sıklığı, süresi ve şiddeti arasında korelasyon yoktur. Bununla birlikte genetik faktörlerin amiloidoz gelişiminde etkin rol oynadığı saptanmıştır. 600'den fazla hastayı içeren bir çalışmada ailesinde amiloidoz hikayesi olanlarda amiloidoz gelişme riskinin 6 kat arttığı gösterilmiştir. Yine çoğu genotip-fenotip ilişkisini inceleyen çalışmada homozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (71). Tüm mevcut veriler doğrultusunda, AAA hastalarında, amiloidoz gelişiminde genetik faktörler, çevresel faktörler ve etnik kökenin birlikte rol aldığı ortaya koyulmaktadır.

AAA tanılı hastalarda amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişimine yönelik taramalarda tam idrar tetkikinin düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Çünkü amiloidoz gelişiminde erken dönemde idrarda proteinüri gelişmektedir. Proteinüri saptanan hastalarda renal biyopsi ile mutlaka amiloidoz araştırılmalıdır. Amiloidoz tanısı için biyopsi örneği Kongo Red ile boyanmakta, müspet olgularda polarize ışık mikroskobunda bakıldığında karakteristik elma yeşili renk görülmektedir (71,72,73).

Kolşisin tedavisi atakların gelişimini tamamen engelleyemese de AAA'lı hastaların büyük bir kısmında amiloidoz gelişimini engellediği kanıtlanmıştır (70).

2.3.Laboratuvar Bulguları

AAA tanısında kesin tanı koyduracak bir laboratuvar testi yoktur. Hastalarda ataklar sırasında sık rastlanan laboratuvar bulguları lökositoz, ESR'de artış ve akut faz reaktanlarında (CRP, fibrinojen, haptoglobulin, alfa 2 makroglobulin, serum amiloid A proteini) yükselmedir. Bu bulgular ataklar arasındaki sessiz dönemde genellikle normaldir (74). Bazı hastalarda mikroskopik hematüri izlenebilmektedir (75).

IL1, IL6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL6'nın ataklar arasındaki sessiz dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun ataksız dönem de olsa devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (76).

Ataklar sırasında devamlı proteinüri en çok amiloidozu, daha nadir olarak da non-amiloid böbrek hasarını düşündürmelidir (77) .

2.4.Tanı

2.4.1.Klinik Tanı

AAA'da görülen bulguların çoğunun AAA'ya spesifik olmaması ve bulguların pek çok hastalıkta da görülebilmesi hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır (78).

Günümüzde AAA tanısı klinik bulgular, aile öyküsü, periyodik ateş sendromları grubundaki diğer hastalıkların dışlanması ve hastanın kolşisin tedavisine yanıt durumuna dayanmaktadır. AAA atakları esnasında izlenen lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, CRP ve diğer akut faz reaktanlarında artış laboratuvar bulguları açısından tanıyı destekleyici faktörlerdir. Ataklarda spontan ve tam bir gerileme izlenmesi önemli bir diagnostik göstergedir (78).

AAA tanısı için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılanı Tel-Hashomer kriterleridir (79). Sensitivitesi %95, spesifitesi %97'nin üzerinde olan bu tanı kriterleri 1997 yılından itibaren AAA tanısında yaygın olarak tercih edilmektedir. Tel- Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de Livneh ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlerdir (80).

Hastanın etnik kökeni, eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselme, akut faz reaktanlarında yükselme tanı kriterleri arasında olmamakla birlikte tanıyı destekleyen faktörlerdir (81).

Tell-Hashomer Kriterleri:

Major kriterler:

1. Poliserozit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
2. Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz olması
3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

*Kesin tanı: 2 major veya 1 majorle birlikte 2 minör kriter varlığı

*Olası tanı: 1 major ve 1 minör kriter varlığı

Livneh ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri

Major Kriterler: Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38ºC ve üzerinde olması)

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör Kriterler: Aşağıdakilerin inkomplet (*) atakları

1. Göğüs atakları
2. Artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt

(*) İnkomplet ataklar: -Vücut ısısının <38ºC olması
-Atak süresinin daha uzun veya kısa olması
-Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
-Lokalize abdominal ataklar
-Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, serum amiloid A proteini artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği öyküsü

Livneh ve arkadaşlarının tanı kriterlerine göre;

*1 major kriter veya en az 2 minör kriter
*1 minör + 5 destekleyici kriter
*1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin varlığında kesin tanı konabilmektedir.

2.4.2.Genetik Tanı

AAA'da tanı konulabilmesi için genetik doğrulama şart görülmemektedir. Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı, genetik doğrulama olmadan da konulabilmektedir. Ancak bazı hastalarda izlenebilen atipik klinik bulguların varlığında, aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik tetkik tanıyı doğrulamak için kullanılabilmektedir. AAA'da kesin tanı konulabilmesi için MEFV geninde her iki allelde de mutasyonun saptanması gerekmektedir. Ancak günümüzde 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmasına rağmen pek çok merkezde bunlardan yalnızca sık görülenler bakılabilmektedir. Bu sebepten dolayı, klinik olarak yüksek ihtimalle AAA düşünülen hastalarda, bakılabilen bu mutasyonlar bir yada iki allelde negatif olsa dahi tanı kesin olarak kabul edilmeli ve hastanın tedavisine başlanmalıdır. Şüpheli kliniği olan hastalarda ise her iki allelde mutasyon varlığı ile tedavi durumuna karar verilmelidir (82). AAA tanısı daha çok klinik bulgulara dayalı olarak konulmasına karşın, hastalığın taşıyıcılık oranının yüksek olması nedeniyle hasta yakınlarının mutlaka AAA mutasyonları açısından taranması gerekmektedir. AAA hasta ve taşıyıcılarının evlenecekleri kişilerin de AAA mutasyonları açısından taranması bu sebepten dolayı önem taşımaktadır. Hasta ve taşıyıcılarının eşlerinin test sonuçlarına göre genetik danışmanlık alınması önerilmelidir (83).

2.5. Ayırıcı Tanı

AAA, gerek klinik gerekse laboratuvar bulguları ile pek çok hastalıkla karışabilmektedir. Bu sebeple, AAA'nın ayırıcı tanısı geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Bunlar periyodik ateş sendromları ve AAA'ya klinik benzerlik gösteren diğer hastalıklardır (57). AAA ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar tablo 2.2'de görülmektedir.

1. **Diğer herediter periyodik ateşler:** TNF assosiye peryodik sendrom (TRAPS), Hiper IgD Sendromu (HIDS), Muckle-Wells sendromu (MWS), Familyal Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (CINCA)
2. Akut İntermittant Porfiri
3. Primer Hiperlipoproteinemi (Familyal Lipoprotein Lipaz Eksikliği)
4. Akut Apandisit
5. Akut Kolesistit
6. Akut Pankreatit
7. Tekrarlayan Pankreatit
8. Akut Perikardit
9. Akut Menenjit
10. Mollaret Menenjiti
11. Behçet Hastalığı
12. Septik Artrit
13. Juvenil İdyopatik Artrit (sistemik formu)
14. Tüberküloz Artriti
15. Gut
16. Henoch-Schönlein Purpurası

Tablo 2.2. AAA İle Ayırıcı Tanı Gerektiren Hastalıklar

2.5.1. Tümör Nekrozis Faktör Nedenli Periyodik Sendrom (TRAPS)

Tümör Nekrozis Faktör (TNF) reseptör grubundaki bozukluktan kaynaklanan, otozomal dominant (OD) geçişli bir hastalıktır. Hastalık, karın ağrısı, miyalji, ateş ve gezici döküntülerle karakterizedir. Hastalığın atakları AAA'ya göre daha uzun sürebilmektedir. Tedavisinde kortikosteroid ve Etanercept (TNF alfa reseptör blokeri) kullanılmaktadır (84).

2.5.2.Hiper IgD Sendromu (HIDS)

AAA ayırıcı tanısındaki hastalıklar arasında AAA ile en çok karışan hastalıklardan birisidir. Etyolojisinde mevalonat kinaz (MVK) enzimini kodlayan gendeki mutasyon suçlanmaktadır. Hastalık otozomal resesif (OR) geçiş göstermekte olup, tekrarlayan ateş, artrit, kusma, ishal, karın ağrısı, ciltte döküntüler, lenfadenopati ve başağrısı kliniği göstermektedir. En sık olarak batı Avrupa, Japonya, Şili'de görülmektedir. Tanısında klinik bulgular ve serumda sürekli artmış düzeyde izlenen Ig D düzeyleri önemlidir. Hastalık, peritonit izlenmemesi, simetrik oligoartrit, yaygın cilt döküntüleri ve servikal lenfadenopatilerin görülmesiyle AAA'dan ayrılmaktadır. Hastalığın kesin tedavisi olmamakla birlikte, hastaların %13'ünde kolşisin tedavisiyle atakların sıklığı ve şiddeti azalabilmektedir (85).

2.5.3.Muckle-Wells Sendromu (MWS), Familyal Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (CINCA)

Bu grupta 'Cold-İnduced Auto-Inflammatory Syndrome (CIAS)' geninde mutasyon söz konusudur. üç hastalıkta da tekrarlayan ürtikeryal cilt döküntüleri temel klinik bulgudur. *FCAS* soğuk maruziyetinden sonra başlayan ve 1 gün içinde gerileyen cilt döküntüleriyle karakterizedir. *MWS* 1-2 gün boyunca süren ateş, artrit ve ürtikeryal cilt döküntüleriyle karakterize ataklarla seyretmektedir. Renal amiloidoz ve sağırlık izlenebilmektedir. *CINCA* ise neonatal dönemde izlenebilen, cilt döküntüleri, nörolojik bulgular ve artritle seyreden bir hastalıktır.

Hipertrofik patella ve büyük eklem kıkırdakları hastalığın karakteristik bulgularıdır. Körlük ve işitme kaybı izlenebilmektedir (86).

2.5.4.Juvenil Romatoid Artrit (JRA)

Kliniğinde eklem tutulumunun ön planda olduğu durumlarda, AAA'lı hastalar Juvenil Romatoid Artrit (JRA) ile karışabilmektedir. Özellikle Juvenil Romatoid Artrit'in sistemik formu AAA ile çok sık karışabilmektedir. Bu amaçla Özen ve arkadaşlarının 46.813 çocuk üzerinde yaptıkları saha çalışmasında JRA prevalansı 6,4/10.000 olarak bulunmuş, bunlardan 2,8/10.000'inin bu tanıdan önce yanlış olarak AAA tanısı aldığı saptanmıştır (2).

2.5.5.Akut Romatizmal Ateş (ARA)

AAA'nın özellikle çocukluk çağında yalnızca eklem bulgularıyla seyredebilmesi, ateş ve artrit bulgularının izlendiği AAA'lı çocuk hastaların ARA olarak değerlendirilmesine sebep olabilmektedir. Türk AAA Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada Türk AAA'lıların %5'inin çocukluk çağında yanlışlıkla ARA tanısı aldığı, tanıdaki bu yanlışlıktan dolayı geciken tedavi nedeniyle bu hastalarda amiloidoz sıklığının arttığı saptanmıştır (87).

2.5.6.Behçet Hastalığı

Behçet Hastalığı kliniğinde eklem bulguları, karın ağrısı ile birlikte epizodik bir ateşli hastalık seyri gösterebilmektedir. Behçet Hastalığı'nda karakteristik tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit, eritema nodozum, oligoartrit varlığı ve karın ağrısı ile karakterize AAA'ya göre daha uzun süreli ataklar görülebilmesi ile AAA'dan ayırt edilebilmektedir (88,89).

2.6. Tedavi

Kolşisinin kullanılmaya başlanmasına kadar, tedavide birçok ilaç denenmiş ve hiçbirisi yararlı olmamıştır. Kolşisin ilk kez 1971 yılında ülkemizde Prof. Dr. Emir Özkan tarafından başarıyla kullanılmaya başlanmış, 1972 yılında Goldfinger'in aynı başarıyı kanıtlamasından sonra tüm dünyada AAA tedavisinde en sık kullanılan ilaç olmaya devam etmiştir (90).

Günlük düzenli olarak alınan kolşisinin AAA ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı, renal amiloidozu önlediği saptanmıştır (91).

Kolşisinin etki mekanizması tam olarak netleştirilememiş olmamakla beraber, antiinflamatuar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını modüle ettiği ve nötrofillerde alfa selektin, damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği düşünülmektedir. Kolşisin lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engelleyip, inflamasyon sürecinin başlangıcında nötrofillerin o bölgeye kemotaksisini sağlayan kompleman olan C5a salınımını önlediği düşünülmektedir (92).

1974'te Zemer ve arkadaşlarının yaptıkları çift-kör randomize çalışmada 1-2 mg/gün dozunda verilen kolşisinin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. İsrail'de yapılan prospektif bir çalışmada, amiloidozu olmayan 960 olgudan, 11 yıl boyunca günlük kolşisin tedavisine düzenli olarak uyan 906 hastanın sadece %2'sinde amiloidoz gelişimi izlenirken, 9 yıldan fazla tedavisine uymayan 54 hastanın %49'unda amiloidoz geliştiği saptanmıştır (93).Özer ve arkadaşları kolşisin kullanmadan önce AAA tanılı hastaların %60'ında amiloidoz gelişimi izlenirken, kolşisin kullanımı ile birlikte amiloidoz gelişiminin %3'lere düştüğü gösterilmiştir (94).

AAA tedavisinde, erişkin hastalarda yaşa ve vücut ağırlığına bakılmaksızın tedaviye 1mg/gün doz ile başlanıp, ataklarda remisyon sağlanana kadar 1,5-2mg/gün dozuna kadar çıkılması önerilmektedir. Renal amiloidoz gelişmiş olan hastalarda ise günlük dozun 2 mg/gün olarak ayarlanması gerekmektedir. Amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişmiş ise yine 2 mg/gün dozunda verilmesi önerilmektedir (49). Bu tedavi stratejisi ile hastaların %65'lik kısmında tam düzelme (6 ay süreyle atak geçirmeme), %30'unda kısmi düzelme (atak sıklığında ve şiddetinde azalma) sağlanabilmekte, %5'inde ise

tedaviye yanıt sağlanamamaktadır (49).

AAA tedavisinde kolşisin tedavisine ömür boyu devam edilmesi önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada kolşisini bir süre kullandıktan sonra atakları kaybolan hastaların atakları olmadığı için ilacı kestikleri ve ilacı kestikten sonra takip eden 1 hafta içinde şiddetli atak geçirdikleri izlenmiştir (96).

Klinik olarak yüksek AAA şüphesi olan hastalarda bakılabilen mutasyonlar bir yada iki allelde negatif olsa dahi tanı kesin kabul edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. MEFV gen mutasyonu saptanan ancak asemptomatik olan hastalara tedavi verilip verilmemesi konusunda değişik görüşler ortaya atılmıştır. Ortak kanı amiloidoz gelişme riski nedeniyle homozigot M694V mutasyonu olan hastalara proflaktik kolşisin tedavisi başlanması, diğer genetik kombinasyonlar ve heterozigot MEFV mutasyonları varlığında ise yakın klinik bulgu ve idrar analizi takibi yapılması ve takibe göre tedaviye karar verilmesi yönündedir (82).

Kolşisin tedavisine bağlı en sık görülen yan etkiler ishal ve karın ağrısıdır. Bu yan etkiler özellikle yüksek doz tedavilerde izlenmektedir. Daha nadir görülen yan etkileri ise cilt döküntüleri, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, miyopati, karaciğer fonksiyon testi bozukluğudur. İshal gelişimi nedeniyle tedaviyi tolere edemeyen hastalara günlük verilmesi gereken dozun, 2-3 seferde verilmesi önerilmektedir (49).

2.7.Kolşisin Direnci

AAA tedavisinde hastanın yaşı, kilosu ve hastalık şiddetine bakılmaksızın önerilen profilaktik kolşisin dozu 1–1,5 mg/gündür. Daha yüksek dozların bölünmüş dozlarda verilmesi uygun görülmektedir. Tedavide 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda beklenen etki düşük olacaktır. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilmektedir(131).

Tedaviye yanıtsızlık çeşitli araştırmacılar tarafından AAA'lı hastaların bazılarında saptanan farklı bir genetik defekte bağlı olarak mononükleer hücre içindeki ilaç konsantrasyonunun düşük olmasına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda aynı doz kolşisin tedavisi alan tedaviye yanıtlı ve yanıtsız hastalar karşılaştırıldığında yanıt veren hastaların mononükleer hücresinde, tedaviye yanıtsız olanlara göre 2 kat fazla ilaç

konsantrasyonuna rastlanmıştır. Lidar ve arkadaşlarının tedaviye yanıtsız 13 AAA'lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada oral kolşisin tedavisine haftalık iv (intra venöz) kolşisin tedavisi eklenmiş, ilacın biyoayararlanımı artırılarak, mononükleer hücreler içindeki ilaç konsantrasyonunun artırılması sağlanmıştır. Sonuçlara bakıldığında hastaların atak sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu saptanmış, önceki çalışmaları destekleyici nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Bu tedavi yöntemine bağlı yan etki profiline bakıldığında ise IV tedavi eklenen hastalarda daha fazla yan etki görüldüğü izlenmiştir (98). Bu veriler doğrultusunda IV tedaviden uzaklaşılmıştır.

Tedaviye dirençli hastalar tüm araştırmacıları yeni tedavi seçenekleri arayışına yöneltmiştir. Son yıllarda AAA tedavisinde kolşisin direnci durumu söz konusu olduğunda kullanılacak ajanlar biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlar arasında kullanımı en sık olanlar IL-1 inhibisyonu yapan Anakinra ve Kanakinumab(132,133), anti TNF etki gösteren İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab ve Etanersept'tir(134,135).

2.8.Biyolojik Tedaviler

2.8.1. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) İnhibitörleri

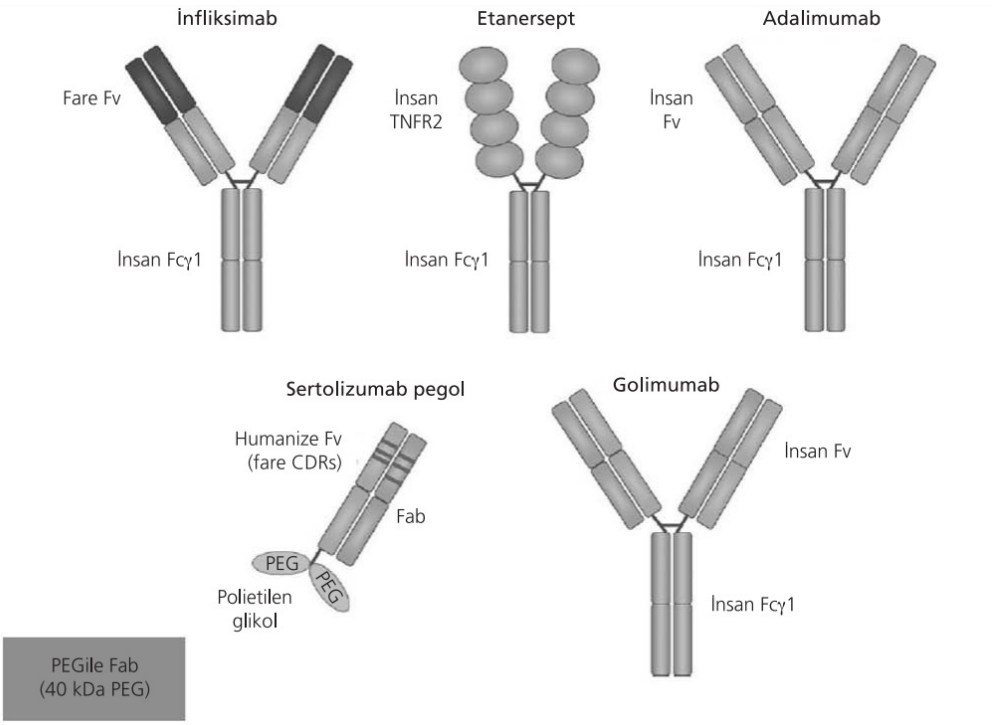
TNF immün sistemde düzenleyici rolü olan, fakat bozulmuş ve aşırı üretiminin sistemik inflamasyona ciddi katkı yaptığı bir proinflamatuvar sitokindir. TNF-α ve TNF-β (lenfotoksin-α) olmak üzere, başlıca iki tipi vardır. FMF, RA, AS, PsA, Crohn hastalığı ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogenezinde kilit rol oynamaktadır. Dolayısıyla anti-TNF ajanlar bu hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılabilmektedir (136,137-140). Gerçekten de, çeşitli anti-TNF ajanların bu hastalıklarda etkinliği ve güvenilirliği çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir (136).

Adezyon moleküllerinin sunumu (E-selektin ve ICAM-1 gibi)
Diğer proinflamatuvar sitoknlerin sentezi (IL-1, IL-6, GM-CSF)
Kemokinlerin sentezi (RANTES, IL-8, MIP-1 gibi)
T hücresi, B hücresi ve makrofajlar›n uyar›lmas›
Regülatuvar T hücrelerinin inhibisyonu
Matriks metaloproteinaz enzim indüksiyonu
RANK ligand (RANK-L) sunumun artmas›
Apoptoz indüksiyonu
Anti-viral ve anti-tümör etkiler

Tablo 2.3. TNF-α'nın biyolojik etkileri

Tablo 2.3'de TNF-α'nın biyolojik etkileri özetlenmiştir (136). Bu tabloda bahsedilen biyolojik etkilerin inhibe edilmesi sonucunda, anti-TNF tedavi ile ulaşılan sonuçların çoğu açıklanmaktadır. Örneğin, lenfosit sayısının artışı, adezyon molekül inhbisyonu nedeniyle lenfositlerin inflamasyon alanına göç edemeyişiyle açıklanır. Nötrofil sayısının azalması ise, TNF inhibisyonu sonucunda GM-CSF (granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) baskılanması ile açıklanır. Artritli eklemde şişliğin hızla gerilemesi, TNF inhibisyonu sonucunda VEGF (vasküler endotel büyüme faktörü) baskılanması ile açıklanır, çünkü VEGF inhibisyonu ödem ve kapiller sızıntıyı azaltır. Akut faz yanıtlarında düşmenin nedeni, TNF inhibisyonu yanında, diğer proinflamatuvar sitokinlerin de hızla inhibe edilmesi sonucudur. B hücrelerinde inhibisyon romatoid faktör ve siklik sitrulinize peptid antikor düzeylerinde düşmeye katkıda bulunur. RA'da artmış kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaları da, sistemik inflamasyonu geriletmeleriyle doğrudan ilişkilidir (136).

Monoklonal yapıdaki ajanlar TNF-α'yı inhibe ederken, Etanersept ek olarak TNF-β'yı da inhibe eder. İnfliksimab, Adalimumab ve Golimumab isimli monoklonal yapıdaki anti-TNF tedaviler IgG1 antikorlarıdır; Sertolizumab ise Fc kısmı içermeyip, sadece IgG1'in Fab kısmının pegile edilmesiyle oluşmuştur. Etanersept ise IgG1 kısmı içeren reseptör füzyon proteinidir (141) (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Farklı anti-TNF ajanların moleküler yapıları

2.8.1.1.Etanersept

1999'da RA tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajandır. İki tane p75 (TNFR2) reseptörünün IgG'nin Fc kısmıyla birle,tirildiği, dimerik füzyon proteinidir. Aynı anda iki tane birden TNF molekülüne bağlanabilir ve bunların gerçek reseptörlerine bağlanmasını önleyerek etkilerini inhibe etmiş olur. Monoklonal yapıdaki anti-TNF'ler sadece TNF-α'yı inhibe ederken, Etanersept ek olarak TNF-β'yı da inhibe eder. Monoklonal anti-TNF ajanlardan farklı olarak, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya veya apoptoza neden olmaz (136,141). Günümüzde kolşisin dirençli AAA tanılı hastalarda sıkça kullanılmaktadır.

2.8.1.2.İnfliksimab

İlk kez 1998'de Crohn hastalığı için ve ardından 1999'da RA tedavisi için onay almıştır. İnsan IgG1κ sabit bölgesinin fare değiflken bölgesi ile birleştirilmesiyle oluşmuş kimerik doğada monoklonal anti-TNF-α antikorudur. TNF sunan hücrelerde in-vitro ortamda antikor aracılı hücresel sitotoksisiteye neden olur. Diğer monoklonal anti-

TNF ajanlar gibi sadece TNF-α'ya bağlanır; TNF-β'ya bağlanamaz (136). Günümüzde kolşisin dirençli AAA tanılı hastalarda sıkça kullanılmaktadır.

2.8.1.3.Adalimumab

İlk kez Aralık 2002'de onay almıştır. "Faj display" teknolojisi ile üretilmiş, tamamen insan yapıda IgG1 monoklonal anti-TNF-α monoklonal antikorudur. Diğer monokonal anti-TNF ajanlar gibi TNF-β'ya bağlanamaz. Ortamda kompleman varlığında, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya neden olur. Günümüzde kolşisin dirençli AAA tanılı hastalarda sıkça kullanılmaktadır.

2.8.1.4.Golimumab

İlk kez 2009'da RA, PsA ve AS tedavisinde onay almıştır. TNF ile immünize edilmiş transgenik farelerden, insan IgG1 şeklinde üretilmiş ve sonuçta tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Aminoasit dizilimi insan "germline" IgG1 ile uyumludur. İnsan TNF-α için afinitesi ve nötralizasyon kapasitesi çok yüksektir (136). Günümüzde kolşisin dirençli AAA tanılı hastalarda sıkça kullanılmaktadır.

2.8.1.5.Sertolizumab

Diğer monoklonal antikorlar gibi, TNF-α'ya bağlanarak inhibe eder. Humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Bu yeni molekülü, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki temel özelliği vardır: Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır. Bilindiği gibi immünoglobulinlerin (Ig) prototipi olarak kabul edebileceğimiz IgG molekülü, iki tane Fab (fragment antigen binding) ve bir tane Fc (fragment cristallizable) kısmından oluşur. Fab bölgelerinin görevi antijen bağlamaktır. Fc bölgesinin görevi ise kompleman proteinleri ile etkileşime girmektir. Fc bölgesi sayesinde, IgG çeflitli hücrelerdeki Fc reseptörlerine (FcR'ler) bağlanabilir. Diğer anti-TNF ajanların aksine, Sertolizumab'da Fc bölgesi bulunmaz. Bu nedenle in vitro ortamda komplemana bağımlı veya antikor bağımlı hücresel aracılı sitotoksisiteye neden olmaz. Fc bölgesinin olmayışının Sertolizumab'a sağladığı diğer bir potansiyel avantaj

da, düşük immünojenisite potansiyelidir. Fc bölgesi olmadığı için, nötralizan veya non-nötralizan antikor gelişme olasılığının daha zayıf olduğu öne sürülmüştür (136,142,143). Sertolizumab'ın diğer bir özelliği de, TNF molekülüne bivalan değil, monovalan bağlanmasıdır. Böylece, immün kompleks oluşumunu ve dolayısıyla nötrofil degranülasyonu ve reaktif oksijen radikal üretiminde artış gibi sekonder problemlerin de önüne geçilmiş olur (136,144). Günümüzde kolşisin dirençli AAA tanılı hastalarda sıkça kullanılmaktadır.

2.8.1.6.Anti-TNF Tedavilerde Görülebilen Yan Etkiler

TNF inhibisyonu yapan ajanlar AAA ve daha bir çok hastalığın tedavisinde bir çığır açmıştır ve aslında göreceli olarak güvenlidirler. Bununla birlikte bu ajanların yan etki potansiyelleri vardır ve bu yan etkiler Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Sık görülenler
Enjeksiyon yeri reaksiyonları
İnfüzyon reaksiyonları
Üst solunum yolu enfeksiyonları
Daha az görülen yan etkiler
Ciddi enfeksiyonlar
Mikobakteriyel enfeksiyonlar
Fungal enfeksiyonlar
Fırsatçı enfeksiyonlar
Viral enfeksiyonlar (herpes zoster, hepatit B)
Lenfoma ve maligniteler
Otoimmünite, otoantikorlar, lupus benzeri hastalık
Kalp yetmezliği
Sitopeniler
Demiyelinizan hastalıklar
Hepatotoksisite
Çok nadir veya belirsiz ilişki
Kilo artışı
Pulmoner fibroz

Astım
Erişkin respiratuvar distres sendromu
Granülomatöz akciğer hastalığı
Kolon perforasyonu
Parestezi
Nöropati
Konvülsiyon

Tablo 2.4. TNF inhibitörü ajanlarla gözlenen yan etkiler

Anti-TNF ajanlar tüberküloza yatkınlık yaratmaktadır. Bu yatkınlık monoklonal anti-TNF ajanlarda daha fazla olmakla birlikte, tüm anti-TNF tedavilerin ortak özelliğidir. Tüberküloz gelişimi tedavinin erken döneminde olabilmektedir ve klasik pulmoner tüberküloz dışında ekstrapulmoner tüberküloz da görülebilir. Anti-TNF tedavisi sırasında tüberküloz riskini azaltmak için, bizim ülkemiz de dahil, bir çok ülke lokal tedavi öncesi tarama kılavuzları geliştirmiştir. Anti-TNF tedaviye aday hastalar, bu kılavuzlara uygun bir şekilde taranır ve sadece uygun hastalar, gerekli önlemler alınarak tedaviye alınırsa tüberküloz komplikasyonu riski belirgin bir şekilde azalmaktadır (136).

HBV veya HCV pozitif olgularda anti-TNF ajan kullanımı açısından özen gösterilmesi gerekmektedir. Anti-TNF tedavisi başlanacak tüm hastalarda HBV ve HCV serolojisi bakılmalıdır. HCV pozitif bir olguda anti-TNF ajan kullanılması mutlaka gerekliyse, Etanersept tercih edilebilir. Buna karşılık HBV pozitif bir olguda sadece uygun antiviral tedavi eşliğiinde anti-TNF ajan verilmesi ve hastanın yakından izlenmesi önerilir. Eğer antiviral tedavi verilemiyorsa veya yan etkiler nedeniyle hasta tolere edemiyorsa, anti-TNF kullanılmamalıdır. Child-Pugh Klas B veya daha yüksek riskli olgularda da anti-TNF ajan kullanılmamalıdır (136).

2.8.2.İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörleri

IL-1 inflamatuvar yanıtta akut faz proteinlerinin üretiminden, ateş yüksekliği ve diğer klinik bulgulardan sorumludur. Pro-IL-1β'dan IL-1β dönüflüm sürecini inflamazom oluşumu düzenler. Bakteriyel veya endojen bir uyaranın toll like reseptörlere (TLR) bağlanmasıyla monositlerden proIL-1β üretilir. Bu arada doğal immün yanıt sürecinde inflamazom da oluşur. İnflamazomun aktiflediği kaspaz-1

enzimi pro-IL-1β'yı IL-1β'ya dönüştürür ve IL-1β etkileri oraya çıkar (145). Vücudumuzda doğal olarak bulunan ve IL-1RI'e bağlanmak için IL-1β ile yarışarak, IL-1 inhibisyonu yapan IL-1Ra kullanılabilir. Günümüzde IL-1 inhibisyonu amacıyla kullanılan Anakinra IL1Ra'nın rekombinan versiyonudur (145-147). IL-1 aktivitesinden esas sorumlu olan IL-1β'ya karşı geliştirilen ve halen kullanımda olan Kanakinumab, bu şekilde IL-1β'ya karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur (145,147).

2.8.2.1.İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Göreceli olarak güvenli bir tedavidir. En sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları daha ön planda olmak üzere, enfeksiyonlara yatkınlık ve özellikle Anakinrada daha sık olmak üzere enjeksiyon yeri alerjik deri reaksiyonlardır. Anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılması önerilmez (145).

3.MATERYAL-METOD

Çalışmaya Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve AAA tanısı olan 246'sı erkek, 488'i kadın toplam 734 hasta dahil edildi. Livneh tanı kriterlerine göre AAA tanısı alan hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi işlem merkezinden hasta dosyalarının taranması yoluyla kaydedildi. Her hasta için romatoloji polikliğine başvuru anında alınan anamnezler ve yapılan tetkikler esas alınarak, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, atak sıklığı, amiloidoz varlığı, biyolojik tedavi kullanımı, eşlik eden hastalık öyküsü, kolşisin tedavi dozları, kullanın ek tedaviler, sakroileit varlığı, artrit varlığı, MEFV gen analizi sonuçları kaydedildi.

Tüm hastalar demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak değerlendirildi.

Mutasyon analizi sonuçlarında, hastalarda görülen mutasyonların homozigot ve heterozigot formları demografik ve klinik özellikler yönünden istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.1.İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz için SPSS for Windows 22 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama± standart sapma veya ortanca (minimum ve maksimum) olarak; kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Karşılaştırmalarda tüm sürekli değişkenlerin dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnow testi, çarpık dağılım gösteren değişkenler için non-parametrik istatistiki yöntemler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda çoklu gruplar için Kruskall-Vallis H testi; ikili gruplar için Mann-Whitney U Testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Ki-kare ve Fisher's Exact Test). İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Merkezimizde takipli AAA tanılı hastalardan çalışmaya dahil edilen 734 hastanın yaş ortalaması 38,84 ± 13,79 (14-81) idi. Çalışmaya dahil edilen 734 hastanın %33.5'i erkek (n=246), %66.5'i kadın (n=488) idi. Hastaların %61.3'ünde ailelerinde AAA öyküsü mevcuttu (n=450). (Tablo 4.1). Hastaların tanı alma yaş ortalaması 25,17 ± 9,04 saptandı.

Ortalama Yaş	38,84 ± 13,79
Cinsiyet	
Erkek	%33.5 (n=246)
Kadın	%66.5 (n=488)
Aile Öyküsü	
Var	%61.3 (n=450)
Yok	%38.7 (n=284)

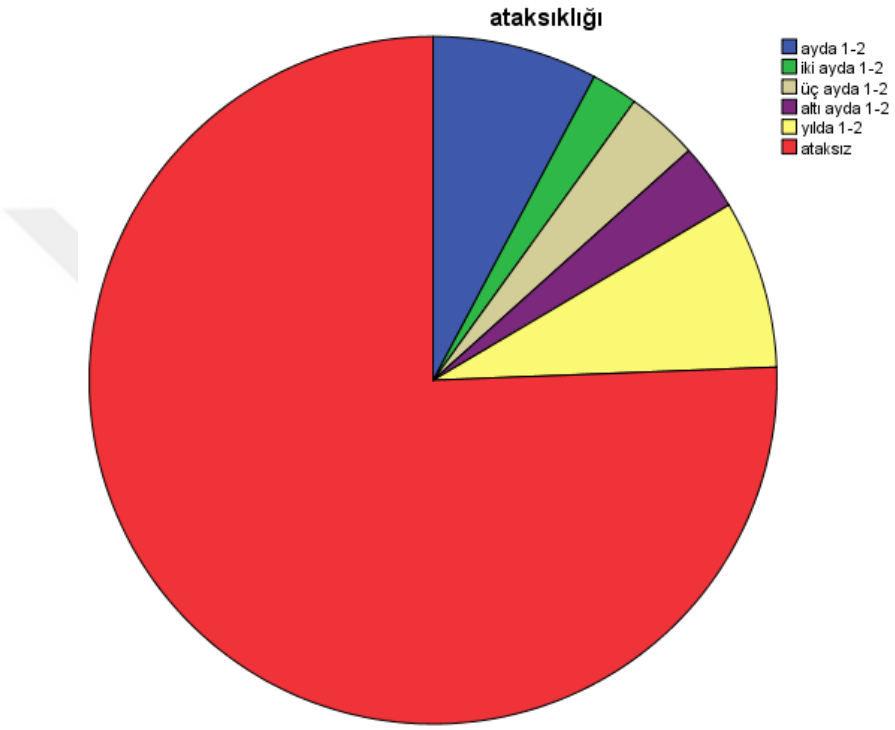
Tablo 4.1.Hastaların demografik özellikleri

Hastalar klinik özelliklerine göre incelendiğinde, hastaların %49.5'inde (n=363) artrit mevcuttu. Hastaların %12.3'ünde (n=90) sakroileit kliniği mevcuttu. Hastaların %10.2'sinde (n=75) amiloidoz mevcuttu. (Tablo 4.2)

Artrit	
Var	%49.5 (n=450)
Yok	%50.5 (n=371)
Sakroileit	
Var	%12.3 (n=90)
Yok	%87.7 (n=644)
Amiloidoz	
Var	%10.2 (n=75)
Yok	%89.8 (n=659)

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

Hastalar atak sıklıklarına göre ataksız, ayda 1-2, iki ayda 1-2, üç ayda 1-2, altı ayda 1-2, yılda 1-2 atak olacak şekilde sınıflandırıldığında ataksız grup %75.6 (n=555), yılda 1-2 atak geçiren grup %7.9 (n=58), ayda 1-2 atak geçiren grup %7.8 (n=57), üç ayda 1-2 atak geçiren grup %3.4 (n=25), altı ayda 1-2 atak geçiren grup %3.1 (n=23), iki ayda 1-2 atak geçiren grup %2.2 (n=16) olarak saptandı (Tablo 4.3)(Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı

Ataksız	%75.6 (n=555)
Yılda 1-2 atak	%7.9 (n=58)
Ayda 1-2 atak	%7.8 (n=57)
Üç ayda 1-2 atak	%3.4 (n=25)
Altı ayda 1-2 atak	%3.1 (n=23)
İki ayda 1-2 atak	%2.2 (n=16)

Tablo 4.3. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı

Hastalar kronik hastalıklar yönünde incelendiğinde, hastaların %10.9'unda (n=80) KBY gelişimi, %2.3'ünde hipertansiyon (n=17), %1.9'unda (n=14) Tip 2 Diyabetes Mellitus, %0.5'inde akciğer hastalıkları izlendi.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %77,7'sinde (n=570) MEFV gen mutasyonları pozitif saptandı. Hastaların gen mutasyonlarının sıklıkları karşılaştırıldığında M694V gen mutasyonu en sık izlenen gen mutasyonu olduğu görüldü. M694V gen mutasyonlu hasta grubu %23.3 (n=171) olarak saptandı. Diğer MEFV gen mutasyonları ve alt grup sıralaması Tablo 4.4'te belirtildiği şekilde saptandı.

Mutasyon Tipi	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Negatif	164	22.3
M694V Dışı Birleşik Heterozigot	112	15.3
M694V Heterozigot	97	13.2
E148Q Heterozigot	87	11.9
M694V Homozigot	74	10.1
V726A Heterozigot	59	8.0
M680I Heterozigot	53	7.2
P369S Heterozigot	25	3.4
M680I Homozigot	14	1.9
E148Q Homozigot	14	1.9
F479L Heterozigot	6	0.8
K695R Heterozigot	4	0.5
A744S Heterozigot	4	0.5
R761 Heterozigot	3	0.4
R202Q Homozigot	3	0.4
R202Q Heterozigot	2	0.3
Toplam	**734**	

Tablo 4.4. Hastaların MEFV gen mutasyonları dağılımı

Hastalar kullandıkları kolşisin dozları açısından sınıflandırıldığında, 0.5 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %3.7 (n=27), 1 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %45.2 (n=332), 1.5 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %39.5 (n=290), 2 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %11.6 (n=85) olarak saptandı.

Hastaların mevcut tedavilerine ek olarak kullandıkları tedavi sıklıkları değerlendirildiğinde, Sulfasalazin %8.6 (n=63), Metotreksat %3.8 (n=28), Hidroksiklorokin %2.7 (n=20), Steroid %2.5 (n=18), Azatioprin %1.1 (n=8) olarak saptandı.

Tedavilerinde biyolojik ajanlara başvurulan toplam 81 hasta saptandı. Bu hastalarda kullanılan biyolojik tedavi sıklıkları karşılaştırıldığında, en sık kullanılan biyolojik tedavinin Anakinra olduğu saptandı (%3.8 (n=28)). Diğer biyolojik tedavilerin kullanım sıklıkları, Etanersept %3 (n=22), Adalimumab %1.5 (n=11), İnfliksimab %1 (n=7), Golimumab %0.7 (n=5), Kanakinumab %0.5 (n=4), Sekukinumab %0.4 (n=3), Sertolizumab %0.1 (n=1) olarak saptandı. (Tablo 4.5)

Anakinra	%3.8 (n=28)
Etanersept	%3 (n=22)
Adalimumab	%1.5 (n=11)
İnfliksimab	%1 (n=7)
Golimumab	%0.7 (n=5)
Kanakinumab	%0.5 (n=4)
Sekukinumab	%0.4 (n=3)
Sertolizumab	%0.1 (n=1)
Biyolojik tedavi kullanmayan	%89 (n=653)

Tablo 4.5 Kullanılan biyolojik tedavi sıklıkları karşılaştırılması

Anakinra kullanan 28 hastanın 21'inde, kolşisin kullanan 653 hastanın 518'inde, antiTNF tedavi kullanan 53 hastanın 31'inde herhangi bir MEFV mutasyonu pozitif olarak saptandı. (Tablo 4.6) Anakinra kullanan 28 hastada en sık izlenen gen mutasyonu M694V olarak saptandı (n=6). Bu hastaların 5'i M694V homozigottu ve 1'i M694V heterozigottu (Tablo 4.7). Kolşisin kullanan hastalarla IL-1 blokörü kullanan hastalar karşılaştırıldığında, MEFV mutasyon sıklığı ve M694V mutasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Mevcut veriler ışığında, M694V mutasyonunun amiloidoz gelişimi ve dirençli klinikle ilişkili olduğu bilgisi ele alındığında, çalışmamızdaki hastalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görüldü.

		TEDAVİ			
		Anakinra	Kolşisin	Anti-TNF	Toplam
MEFVmut	yok	7	135	22	164
	var	21	518	31	570
Toplam		28	653	53	734

Tablo 4.6. Tedavilere göre MEFV mutasyonu karşılaştırması

		anakinra	
		yok	var
MEFV MUT.	yok	157	7
	M694V homozigot	69	5
	Birleşik heterozigot	108	4
	M 694V heterozigot	96	1
	M680I heterozigot	50	3
	E148Q heterozigot	82	5
	V726A heterozigot	57	2
	R202Q heterozigot	1	1
	TOPLAM		28

Tablo 4.7. Anakinra kullanan grupta MEFV mutasyonları dağılımı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızdaki toplam 734 hastanın %33.5'i erkek (n=246), %66.5'i kadın (n=488) idi. AAA'nın her iki cinsiyeti de eşit oranda etkilediği düşünülmekte ve bu yönde Türk AAA Çalışma Grubu'nun yaptıkları bir çalışmada hem yetişkinleri hem de çocukları içeren hasta grubu incelenmiş; AAA görülme sıklığı açısından erkek/kadın oranını 1,2/1 olarak saptanmıştır (87). Düşünsel ve arkadaşları ise çalışmalarında erkek/kadın oranını 1/1,3 olarak bulmuşlar ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oranı 1/1,9 olarak saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastalığın prevalansına cinsiyet etkisinden bahsedebilmek için geniş hasta gruplu yeni epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda hastaların ortalama tanı alma yaşı 25,17 ± 9,04 (5-56), hastaların genel yaş ortalaması ise 38,84 ± 13,79 (14-81) olarak saptandı. AAA'lı hastaların ortalamasına bakıldığında, hastaların çoğunda ilk atağın 20 yaşından önce olduğu görülmekte ve bu hastalar erken başlangıçlı AAA olarak tanımlanmaktadır (5). 20 yaşından sonra ilk atağını geçirenler ise geç başlangıçlı AAA olarak tanımlanmakta, geç başlangıçlı hastalar içinde 40 yaşından sonra ilk atağını geçirenler ise 'late onset FMF' olarak tanımlanmaktadır. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 401 AAA'lı ile yaptığı çalışmada 57 hasta (%14) geç başlangıçlı AAA ve sadece 5 hasta (%1,25) late onset FMF olarak saptanmıştır (109). Öztürk ve arkadaşlarının 260 AAA' lı hasta ile yaptığı çalışmada ise 77 hasta (%30) geç başlangıçlı AAA olarak saptanırken, late onset FMF'li hastaya rastlanmamıştır. Genel duruma bakıldığında, AAA çocukluk-genç erişkinlik çağı hastalığı olarak bilinse de, AAA kliniğinin diğer bir çok romatolojik hastalıklarla karışabileceği de göz önünde bulundurularak, her yaş grubunda uygun klinikte akla getirilmesi gerektiği görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların %61.3'ünün ailelerinde AAA öyküsü mevcuttu (n=450). Bu yönde yapılan çalışmalara bakıldığında Türk populasyonundaki AAA prevalansının 1/1073, taşıyıcı sıklığının 1/5 gibi yüksek bir oranda izlendiği görülmüştür (29,30,31). Mevcut veriler ışığında akraba evliliklerinin sıklığı da göz önüne alınarak, ülkemizde genetik danışmanlık hizmetlerinin artırılması otozomal resesif kalıtılan AAA hastalığı için doğru olacaktır.

Çalışmamızda hastalar klinik özelliklerine göre incelendiğinde, hastaların %49.5'inde (n=363) artrit kliniği mevcuttu. Samuels ve arkadaşları tarafından yapılan

bir çalışmada artrit tablosunun, ateş ve karın ağrısından sonra %45'lik sıklıkla üçüncü sık klinik prezentasyon olduğu saptanmıştır (148). Türkiye'de Koşan tarafından yapılan çalışmada artrit tablosunun, ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabileceği, klasik olarak AAA'da artritin; gezici olmayan, eklemde tahribat yapmayan, sekel bırakmayan, mono veya oligoartiküler tarzda olduğu, genel olarak büyük eklemleri ve en sık alt ekstremite eklemlerini tuttuğu ve eklem ataklarının birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolduğu belirtilmiştir (50). Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır (149). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler değerlendirildiğinde, genel görüşe yakın veriler elde edildiği görülmektedir. Mevcut veriler ışığında, AAA hastalarının yalnızca eklem bulgularıyla da başvurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. AAA ayırıcı tanısı yaparken bu bilgilerin akla getirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda 734 hastanın %12.3'ünde (n=90) sakroileit kliniği mevcuttu. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için HLA-B27 taraması yapılamadı. Langewitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, AAA'lı hastalarda eklem tutulumunun daha nadir bir şekli de HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropati olduğu ve bu hastalarda sıklıkla unilateral veya bilateral sakroileit görülebildiği belirtilmiştir (60) Türkiye'de Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 256 AAA tanılı hastanın 18'inde (%32.7) sakroileit saptandığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, AAA tanılı olup sakroileit mevcut olan hastalarda M694V mutasyon sıklığı %93.7 olarak bildirilmiştir (151). Mevcut veriler ışığında, AAA tanılı hastalarda sakroileit kliniğinin mevcudiyeti durumunda, Ailevi Akdeniz Ateşi-Ankilozan Spondilit birlikteliğinin de olabileceği göz önünde bulundurularak, sakroileit tablosunun AAA tutulumuna ya da eşlik eden Ankilozan Spondilit varlığına bağlı olup olmadığının araştırılmasının, ikinci basamak tedaviler akla getirilerek, tedavi yanıtını artıracağı görülmektedir.

Amiloidoz AAA'lı hastalarda görülen, amiloid A (AA tipi) protein depolanmasından dolayı oluşan en ciddi komplikasyondur ve AAA hastalarında son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif nefropati olarak prezente olmaktadır (68). Türkiye'de Kaşifoğlu ve arkadaşları tarafından 2246 AAA tanılı hasta üzerinde yapılan çalışmada, amiloidoz oranı 193 hastada (%8.6) pozitif saptanmıştır (150).Yine aynı çalışmada, M694V mutasyonunun amiloidoz gelişimini artırdığı saptanmıştır. (150). Bizim

çalışmamızda saptanan amiloidoz oranı 734 hastada %10.2 (n=75) olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda AAA'ya eşlik eden kronik böbrek yetmezliği oranı 734 hastada %10.9 (n=80) olarak belirlenmiştir. Bu bağlamda, AAA tanılı hastalarda amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişimini önlemeye yönelik yapılan kontrollerde, amiloidoz durumunda erken dönemde idrarda proteinüri geliştiği için, tam idrar tetkikinin düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Proteinüri saptanan hastalarda renal biyopsi ile mutlaka amiloidoz araştırılmalıdır (71,72,73).

AAA'nın klasik ataklar halinde olan kliniği ele alındığında, bu atakların sıklığının her hastada farklı izlenebileceği ve bazı hastalarda yılda 1-2 atak izlenirken, bazı hastalarda ayda 1-2 defa atak izlenebileceği Livneh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilmiştir. Bununla birlikte hastalarda aylar ya da yıllar süren spontan remisyonlar izlenebileceği ve spontan remisyonların sürelerinin hastadan hastaya göre değişebileceği bildirilmiştir (49). Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde ise, hastalar atak sıklıklarına göre ataksız, ayda 1-2, iki ayda 1-2, üç ayda 1-2, altı ayda 1-2, yılda 1-2 atak olacak şekilde sınıflandırıldığında ataksız grup %75.6 (n=555), yılda 1-2 atak geçiren grup %7.9 (n=58), ayda 1-2 atak geçiren grup %7.8 (n=57), üç ayda 1-2 atak geçiren grup %3.4 (n=25), altı ayda 1-2 atak geçiren grup %3.1 (n=23), iki ayda 1-2 atak geçiren grup %2.2 (n=16) olarak saptanmıştır. Genel görüş ve çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, AAA'nın klinik prezentasyonundaki bu çeşitliliğin, hasta odaklı yönetimi önemli hale getirdiği görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların %77,7'sinde (n=570) MEFV gen mutasyonları pozitif saptandı. Hastaların gen mutasyonlarının sıklıkları karşılaştırıldığında M694V gen mutasyonu en sık izlenen gen mutasyonu olduğu görüldü. Hastalığın patogenezinde önemli etkisi olduğu düşünülen MEFV gen mutasyonu ile ilgili genel kabul gören veriler doğrultusunda hastalıkla ilgili yaklaşık 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmaktadır. En sık görülen 3 mutasyon M694V, E148Q, V726A olup, AAA'lı olguların %70'inden fazlasında MEFV gen mutasyonları izlenmiştir (5). Türk AAA Çalışma Grubunun 1090 Türk hasta üzerinde yaptığı çalışmada en sık gen mutasyonunun M694V olduğu belirtilmiştir (4,5,6). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler genel kabul gören verilerle uyumlu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalar kullandıkları kolşisin dozları açısından sınıflandırıldığında, 0.5 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %3.7 (n=27), 1 mg/gün tedavi dozu kullanan

hasta %45.2 (n=332), 1.5 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %39.5 (n=290), 2 mg/gün tedavi dozu kullanan hasta %11.6 (n=85) olarak saptandı. Zemer ve arkadaşlarının yaptıkları çift-kör randomize çalışmada 1-2 mg/gün dozunda verilen kolşisinin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. İsrail'de yapılan prospektif bir çalışmada, amiloidozu olmayan 960 olgudan, 11 yıl boyunca günlük kolşisin tedavisine düzenli olarak uyan 906 hastanın sadece %2'sinde amiloidoz gelişimi izlenirken, 9 yıldan fazla tedavisine uymayan 54 hastanın %49'unda amiloidoz geliştiği saptanmıştır (93).Özer ve arkadaşları kolşisin kullanmadan önce AAA tanılı hastaların %60'ında amiloidoz gelişimi izlenirken, kolşisin kullanımı ile birlikte amiloidoz gelişiminin %3'lere düştüğü gösterilmiştir (94). Mevcut veriler doğrultusunda, merkezimizde takipli hastalarda 1 mg/gün tedavi dozu kullanan hastaların %45.2 (n=332), 1.5 mg/gün tedavi dozu kullanan hastaların %39.5 (n=290) olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastaların etkin dozda tedavi aldıkları anlaşılmaktadır.

Kolşisin tedavisinde 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda beklenen etki düşük olacaktır. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilmektedir(131). Kolşisin direnci durumu söz konusu olduğunda tedavide kullanılacak ajanlar biyolojik ajanlar olduğu ve biyolojik ajanlardan kullanımı en sık olanların IL-1 inhibisyonu yapan Anakinra ve Kanakinumab (132,133), anti TNF etki gösteren İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab ve Etanersept olduğu bildirilmiştir (134,135). Çalışmamızda tedavilerinde biyolojik ajanlara başvurulan toplam 28 hasta saptandı. Bu hastalarda kullanılan biyolojik tedavi sıklıkları karşılaştırıldığında, en sık kullanılan biyolojik tedavinin Anakinra olduğu saptandı (%3.8 (n=28)). Diğer biyolojik tedavilerin kullanım sıklıkları, Etanersept %3 (n=22), Adalimumab %1.5 (n=11), İnfliksimab %1 (n=7), Golimumab %0.7 (n=5), Kanakinumab %0.5 (n=4), Sekukinumab %0.4 (n=3), Sertolizumab %0.1 (n=1) olarak saptandı.

Hastaların mevcut tedavilerine ek olarak kullandıkları tedavi sıklıkları değerlendirildiğinde, Sulfasalazin %8.6 (n=63), Metotreksat %3.8 (n=28), Hidroksiklorokin %2.7 (n=20), Steroid %2.5 (n=18), Azotiopurin %1.1 (n=8) olarak saptandı. Mevcut tedaviler değerlendirildiğinde, AAA tablosuna eklenen diğer romatolojik hastalıkların da olabileceği veya AAA'nın diğer romatolojik hastalıkların tutulumlarına benzer tutulumlarla prezente olabileceği akılda bulundurularak, semptom yönetiminde değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Anakinra kullanan 28 hastanın 21'inde, kolşisin kullanan 653 hastanın 518'inde, antiTNF tedavi kullanan 53 hastanın 31'inde herhangi bir MEFV mutasyonu pozitif olarak saptandı. Anakinra kullanan 28 hastada sık izlenen gen mutasyonu M694V olarak saptandı (n=6). Bu hastaların 5'i M694V homozigottu ve 1'i M694V heterozigottu. Ayrıca yine Anakinra kullanan grupta, M680I, E148Q, V726A, R202Q mutasyonları pozitif saptandı. Kolşisin kullanan hastalarla IL-1 blokörü kullanan hastalar karşılaştırıldığında, MEFV mutasyon sıklığı ve M694V mutasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mevcut veriler ışığında, M694V mutasyonunun amiloidoz gelişimi ve dirençli klinikle ilişkili olduğu bilgisi ele alındığında, çalışmamızdaki hastalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görüldü.

Bütün veriler ışığında, Anakinra kullanan grupta en sık izlenen gen mutasyonu M694V mutasyonu olsa da, bu grupta pozitif saptanan M680I, E148Q, V726A, R202Q mutasyonlarının da dirençli hastalığa sebep olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünüldü.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 734 hastanın yaş ortalaması 38,84 ± 13,79 (14-81) idi.

2. Çalışmaya dahil edilen 734 hastanın %33.5'i erkek (n=246), %66.5'i kadın (n=488) idi.

3. Hastaların %61.3'ünde ailelerinde AAA öyküsü mevcuttu (n=450).

4. Hastaların %49.5'inde (n=363) artrit mevcuttu.

5. Hastaların %12.3'ünde (n=90) sakroileit kliniği mevcuttu.

6. Hastaların %10.2'sinde (n=75) amiloidoz mevcuttu.

7. Hastalar atak sıklıklarına göre değerlendirildiğinde, ataksız grup %75.6 (n=555), yılda 1-2 atak geçiren grup %7.9 (n=58), ayda 1-2 atak geçiren grup %7.8 (n=57), üç ayda 1-2 atak geçiren grup %3.4 (n=25), altı ayda 1-2 atak geçiren grup %3.1 (n=23), iki ayda 1-2 atak geçiren grup %2.2 (n=16) olarak saptandı.

8. Hastaların %10.9'unda (n=80) KBY gelişimi saptandı.

9. Hastaların %54.4'ünde (n=399) MEFV gen mutasyonları pozitif saptandı.

10. M694V gen mutasyonu en sık izlenen gen mutasyonu olarak saptandı (%17.9 (n=131)).

11. Hastaların mevcut tedavilerine ek olarak kullandıkları tedavi sıklıkları değerlendirildiğinde, en sık sulfasalazin kullanımı saptandı (%8.6 (n=63)).

12. Tedavilerinde biyolojik ajanlara başvurulan 81 hasta (%11) saptandı.

13. En sık kullanılan biyolojik tedavinin Anakinra olduğu saptandı (%3.8 (n=28)).

14. Sertolizumab %0.1 (n=1) oranla en az kullanılan biyolojik tedavi olarak saptandı.

15. Anakinra kullanan 28 hastanın 21'inde, kolşisin kullanan 653 hastanın 518'inde, antiTNF tedavi kullanan 53 hastanın 31'inde herhangi bir MEFV mutasyonu pozitif olarak saptandı.

16. Anakinra kullanan 28 hastada sık izlenen gen mutasyonu M694V olarak saptandı (n=6). Bu hastaların 5'i M694V homozigottu ve 1'i M694V heterozigottu.

17. Kolşisin kullanan hastalarla IL-1 blokörü kullanan hastalar karşılaştırıldığında, MEFV mutasyon sıklığı ve M694V mutasyon sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6.KAYNAKLAR

1. Onen F. Familial mediterranean fever. Rheumatol Int 2006;26:489-496.
2. Kavak S, Özen S. Ailesel Akdeniz ateşi. Rheumatol Int 2003;12:137-140.
3. Guz G, Kanbay M, Ozturk M. Current perspectives on familial Mediterranean fever. Curr Opin in Infect Dis 2009;22:309-315.
4. Ben –Zvi, Livneh A. Rheumatology 2010;10:1-8.
5. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever. Eur J Hum Genet 2007;15:911-916
6. Dundar M, Emiroğulları E, Kiraz A, Taheri S, Başkol M. Common familial Mediterranean fever gene mutations in a Turkısh cohort. Mol Biol Rep 2010;10: 652- 657
7. Bidari A, Banafsheh G, Najmabadi H, Talachian E, Haghighat M, Broumand B. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with familial Mediterranean fever: clinical and demographic significance. Mod Rheumatol 2010;12:317-325
8. Özen S. Vasculopathy. Behçet disease and familial Mediterranean fever. Curr Opin Rheumatol 1999;11:393-398.
9. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Brezniak N. MEFV gene analiysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. Am J Hum Genet 1999;65:88-97.
10. Shiraz E. Familial Mediterranean Fever. Med J 2006;7:1-7
11. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında ailevi Akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz. Türk Nefroloji ve Diyaliz Dergisi 2003;12:1-7.

12. Öztürk A, Üreten K, Gönülalan G, Akbal E, Güneş F, Özbek M. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkısh familial Mediterranean fever patients results of a single center in Central Anatolia. Rheumatol Int 2010;30: 911-915.

13. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. J Rheumatol 1992;35:1-9.

14. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. Arthritis Rheum 2009;61:1447-1453.

15. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlu G. FMF Düşünülen Olgularda MEFV gen mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;12:235-238.

16. Carr M. C, Brunzell J. D. Amyloidosis FMF and MEFV gene. Int J Exp Clin Invest 2000;7:289-293.

17. Janeway T.C, Rosenthal H.O. Anusual paroxymal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism: Trans Assoc Am Pyhys 2008;23:504-18.

18. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 1995;23:1-21.

19. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Heyman N. MEFV mutation analysis in patient suffering from amiloidosis of familial Mediterranean Fever. Amyloid 1999;6:1-6.

20. Cattan D, Delpech M. Familial Mediterranean fever. Hepato-Gastro 1996;3: 369-376.

21. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Arch Int Med 1958;102:50-71.

22. The French FMF Consorsium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. Natur Genet 1997;17:25-31.

23. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean Fever. New Eng J Med 1972;72:287-292.

24. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediteranean fever. 1997;90:797-807.

25. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet 2001;9:3-7.

26. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae J. J, Oddoux C, Gialis G, Wood G, Azzaro M, Palumbo G, Giustolisi R, Pras M, Ostrer H, Kastner D. L. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal slew ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1999;64:949-962.

27. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova B, Topaloğlu R, Beşbaş N, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Özguç M. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 2001;9:553-555.

28. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafni J,Pras M, eds. Proceeding of the I. International Conference on FMF, Tel Aviv: Freund 1997;66-71.

29. Özdemir Ö, Sezgin İ, Kurtulgan H, Candan F, Köksal B, Küçük K.H, Sümer H, İçağasıoğlu D, Biçer S, Yıldız B, Kayataş M. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. Mol Biol Rep 2009;10:9991-9997

30. Etem E. Familial Mediterranean fever: A retrospective clinical and molecular study in the east of Anatolia region of Turkey. Open Rheumatol J 2010;4:1-6.

31. Ozalkaya E, Mir S, Sözeri B, Berdeli A, Mutlubaş F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutations frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. Rheumatol Int 2009;5:1383-1385.

32. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goosens M, Delpech M, Amselem S, Dode C. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Q J M 2000;93:223-229.

33. Paşa S, Altıntaş A, Devecioğlu B, Danış R, Isı H, Bayan K. Familial Mediterranean fever gen mutations in the southeastern region of Turkey and their phenotypical features. Amyloid 2008; 15:49-53.

34. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner D.L, Matzner J. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. Ann Int Med 1998;129(7):243-251.

35. Pras M. Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Scand J Rheumatol 1998;27:92-97.

36. Gürkan H, Özkayın E, Tabakçıoğlu K, Algüneş Ç. Trakya populasyonundaki Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV geni ekson 2 ve ekson 10 gen bölgesi mutasyonları. Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;27:37-43.

37. The international FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familian Mediterranean fever. Rheumatol Int 1997;90:797-807.

38. Chae J. J, Wood G, Komarow H. D, Raben N, Liu P. P, Kastner D. L. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein causes heightened sensitivity to endotoxinand a defect in macrophage apoptosis. Molecular Cell 2003;11:591-604.

39. Srinivasula M, Poyet J.L, Razmara M, Data P, Zhang Z, Alnemri E.S. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. J Biol Chem 2002; 277(24):21119-21122.

40. Chae J. J, Wood G, Masters S. L, Richard K, Park G, Smith B. J, Kastner D. L. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1β production. PNAS 2006; 103:9982-9987.

41. Goulielmous G. N, Fragouli E, Aksentijevich I, Sidiropoulus P, Boumpos D. T, Eliopoulos E. Mutational analysis of the PRYSPRY domain of pyrin and implications for familial Mediterranean fever (FMF). Biochem Biophys Res Commun 2006;345:1326-1332.

42. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic feversyndromes. Rheumatology 2004;43:410-415.

43. Ben-Chetrit E. Genotype-phenotype relation and correlation in familial Mediterranean fever. IMAJ 2001;3:838-840.

44. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner D. L, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amiloidosis of familialMediterranean fever. Int j Exp Clin Invest 1999;6:1-6.

45. Booth D, Lachmann H, Gilmore J. Prevalance and significance of the familian Mediterreanean fever gene mutation encoding pyrin Q148. Q J Med 2001;94:527-531.

46. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2007;40:1879-1885

47. Albayrak F, Selçuk N, Odabaş A, Çetinkaya R. Genotype phenotype correlation in patients with familial Mediterranean fever in East Anatolia. Genet Test Mol Biomarkers 2010;14:325-328.

48. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever.A survey of 470 cases and review of the literature. N J Med 1967;43:227-253.

49. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14:477-498.

50. Koşan C. Ailevi Akdeniz ateşine tanısal yaklaşım. AÜTD 2006;35:1-6.

51. Majeed H. A, El Khateeb M, El- Shanty M, Rabaiha Z. A, Tayeh M, Najib D. Spectrum of familial Mediterranean genes in Arabs: report of a large series. Semin Arthritis Rheum 2009;34:813-818.

52. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shoat T, Minosian A, Krasnov M, Halpern G. J, Rotter I. J, Fischel-Ghodsian N, Danon Y. L, Shoat M. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and etnicity on inflammatory attacks and amiloidosis. Pediatrics 2009;105(5):70-79

53. Kastner D.L. Hereditary periodic fever Syndromes. Am Soc Hematol 2007;5:74-81.

54. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y, Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. Dig Liver Dis 2000;32:504-509.

55. Reissmann P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopicappendectomy in patients with Familial Mediterranean fever. World J Surg 1994;18:139-41.

56. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in childhood population in eastern Turkey. Pediatr Int 2007;47:640-644.

57. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Öcal L, İnanç M, Gül A. Our diagnostic criteria for familial Mediterranean fever. Proceeding of the 1st international conference on FMF. 1997;7:203-208.

58. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Pericarditis as a rare manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). Tel Aviv: Freund Publishing House 1997:129-131.

59. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N. Arthritis Rheum 1996;9:1-17.

60. Langewitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1997;27:67-72.

61. Kone P, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier J.M, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. Rheumatology 2006;39:1275-1279

62. Gurman A. B, Nahir A. M, Moscovici Y. B. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature. Clin Rheumatol 2007;10:1007-1010.

63. Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's Disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clin Rheumatol 2009;5:134-138.

64. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial mediterreanean fever. Ann Intern Med 1988;109:164-165.

65. Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hassin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. Ann Rheum Dis 2000;59:836-838.

66. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patient with familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1994;21:1708-1709.

67. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. Pediar Neurol 1993;9:301-305.

68. Friman C, Pettersson T. Amyloidosis. Curr Opin Rheumotol 1996;8:62-71.

69. Benson MB, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. Arthritis Rheum 1979;22:36-42.

70. Hart J, Levin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long term colchicine therapy on jejunal mucosa. Dig Dis Sci 1993;389:2017-2021.

71. Mansour I, Delague V, Cazeneuve C, Federici L, Jorgensen C. Amyloidosis in FMF and MEFV gene. Amyloid Int J Exp Clin Invest 2000;7:289-293.

72. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amiloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. Arch Intern Med 1961;107:539-555.

73. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis factors affecting outcome. Arthritis Rheum 1994;37:1804-1811.

74. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in familial Mediterranean fever: Ann Rheum dis 2002; 61:79-81.

75. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, Apak H, Özkan A, Ocak S, Arısoy N, Yıldız I. The anemia of familial Mediterranean fever disease. Ped Hematol Oncol 2005;22:657-665.

76. Haznedaroglu S, Ozturk M.A, Sancak B, Goker B, Onat A.M, Bukan N, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M. Serum interleukin-17 and interleukin-18 levels in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2005;23:77-80.

77. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. Pediatric Nephrol 2003;18:853-859.

78. Barakat M. H, El-Sobki N. I, El-Khawad A. O, Gumma K. A, Fenech F. F. Diagnosing familial Mediterranean fever. Lancet 1994;2:41-42.

79. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat D. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populationsin Israel. Am J Med Genet 1995;55:311-314.

80. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2010;40(10):1879-1885.

81. French FMF Consortium. Localization of the familial Mediterranean fever (FMF) gene to a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. Am J Hum Genet 1996;59:603-612.

82. Özkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul 2002;12:44-49.

83. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean Fever. Nat Genet 1997;17:25-31.

84. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial hibernian fever: A 14-year follow-up study of the index case and extended family. Mayo lin Proc 1997;72:806-817 .

85. Drenth J. P, Haagsma C. J, Meer J. W. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. Medicine (Baltimore) 1994;73:133-144.

86. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, JH. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome, clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999;135:98-101.

87. Akar S, Sirin A, Onen F, Cobankara V. On behalf of the Turkish FMF Study Group, The results of a nationwide, multicenter analysis of the clinical and genetic characteristics of the Turkish FMF patients. Clin Exp Rheumatol 2007;20:92-96.

88. Chajek T, Fainaru M. Behcet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1995;54:179-196.

89. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2002;20:1-5.

90. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1977; 287:290.

91. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1974; 291:932-934.

92. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A Apoptosis in familial Mediterranean fever . Clin Exp Rheumotol 2000;18:277-280.

93. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Eng J Med 1986;314:1001-1005.

94. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of twenty cases. Am J Med 1971;50:336-339.

95. Özkaya N, Yalçınkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2003;22:314-317.

96. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. J Rheumatol Suppl 1992;35:1-9.

97. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. Am J Repred Immunol 1992;28:245-247.

98. Lidar M, Schermann J. M, Shinar Y, Cherit A, Niel E. Colchicine nonresponsiveness in familial mediterreanean fever: Clinical, genetic, pharmacokinetic and socioeconomic characterization. Semin Arthritis Rheum 2008;33:273-282.

99. Niel E, Scherrmann J.M. Colchicine today: Joint Bone Spine 2006;73:672-678.

100. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar A, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. Br J Rheumatol 1997;36:1005-1008.

101. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. Clin Exp Rheumatol 2002;20:43-46**.**

102. Yüksel S, Yalçinkaya F, Acar B, Ozçakar ZB, Oztürk B, Ekim M. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean Fever. Eur J Pediatr 2006;45(10):1307-1310.

103. Öztürk M, Kanbay M, Kasapoğlu B. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. Clin Exp Rheumatol 2011;67:77-86.

104. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. Eur J Pediatr 1997;156:619-623.

105. Vinceneux P, Pouchot J. From familial Mediterranean fever to amiloidosis. Presse Med 2005;34(13):958-966.

106. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N, Elhan A. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatol 2000;39:67-72

107. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. Mol Biol Rep. 2011;38(8):5065-5069.

108. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Cengiz K, Akpolat T. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence of a high a carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 2001;9:553-555.

109. Sayarlioglu H, Erkoc R, Sayarlioglu M, Dogan E, Soyoral Y. Succesful treatment of nefrotic syndrome due to FMF amiloidosis with azathioprine: Report of three Turkish cases. Rheumatol Int 2006;27:197-206.

110. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaş N. Familial Mediteranean fever and amyloidosis in children. Acta Pediatr 1993;81:705-706.

111. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever mutations. Eur J HumGenet 2007;9:473-483.

112. Brik R, Shinawi M, Kepten I. Familial Mediterranean fever: Clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. Pediatrics 2008;3:103-107.

113. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. J Rheumatol Suppl 1992;35:1-9.

114. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. J Pediatr Surg 1995;30:1517-18.

115. Kastner D. Familial Mediterranean fever at the millenium. Reviews in Molecular Medicine 1999;77:1-4.

116. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben Cherit E, Cattan D, Bernat A. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. Eur J Hum Genet 1998;6:95-7.

117. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner D. L, Matzner J. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. Ann Int Med 1998;129(7):243-251.

118. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow J. E, Prosen L, Dean M, Steinberg A. D, Pras M, Kastner D. L. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromozome. New Engl J Med 1996; 326:1509-1513.

119. Shohat M, Magal N, Shohat T, Bernat M, Kepten I. Phenotype-genotype correlation in FMF: Evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. Eur J Hum Genet 1999;7:287-292.

120. Pras M. Familian Mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Scand J Rheumatol 1998;27:92-97.

121. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. N J Med 1997;43:227-253.

122. Çağlayan A, Demiryılmaz F, Özyazgan I, Gümüş H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial mediterranean fever phenotype: A retrospective clinical and molecular study. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2520-2523.

123. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Taştan H, Tümer N. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: Is a particular genotype necessary for amyloidosis. Clin Genet 2000;57:430-434.

124. Ben-Cherit E, Peleg H, Aamar S. The spectrum of MEFV clinical presentations is it familial mediterranean fever only? Rheumatology 2009;48:1455-1459.

125. Ben-Cherit E. Amyloidosis induced end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. Ann Rheum Dis 2010;60:146-149.

126. Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. The Journal of Rheumatology 2009;36:1671-1676.

127. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Özkaya N, Elhan H. Genotype- phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence mutation independent amyloidosis. Rheumatol 2000;39:67-72.

128. Majeed H. A, El Khateeb M, El- Shanty M, Rabaiha Z. A, Tayeh M, Najib D. Spectrum of familial Mediterranean genes in Arabs: Report of a large series. Semin Arthritis Rheum 2005;34:813-818.

129. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shoat T, Minosian A, Krasnov M, Halpern G. J, Rotter J, Fischel-Ghodsian N, Danon Y. L, Shoat M. Mediterranean fever: Effects of genotype and etnicity on inflammatory attacks and amiloidosis. Pediatrics 2005;105(5):70-79.

130. Demirtürk L, Özel A. M, Cekem K, Yazgan Y, Gultepe M. Co-existance of Helicobacter pylori infection in patients with familial Mediterranean fever (FMF) and the effect of Helicobacter pylori on the frequency and severity of FMF attacs. Dig Liver Dis 2005;37:153-158.

131. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlles trial of colchisine in the preventing attacks of FMF. N Engl J Med 1974;291:932–934.

132. Gabay C. Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:479–84.

133. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin Immunol 2013;25:469–84.

134. Shim H. One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. Exp Mol Med 2011;43:539–49.

135. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:492–510.

136. Taylor PC. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:492–510.

137. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 201;51 Suppl 5:v38–47.

138. Caso F, Costa L, Del Puente A, et al. Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. Ther Adv Chronic Dis 2015;6:328–38.

139.Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2016;45:428–38.

140.Steigerwald KA, Ilowite NT. Novel treatment options for juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8:559–73.

141.Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244–79.

142.Weir D, Athwal D, Brown D, et al. A new generation of highaffinity humanized pegylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor-α antibodies. Therapy 2006;3:535–45.

143.Deeks ED. Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2013;73:75–97

144.Shim H. One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. Exp Mol Med 2011;43:539–49.

145.Gabay C. Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; 2015:479–84.

146.Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Annu Rev Immunol 1998;16: 27–55.

147.Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin Immunol 2013;25:469–84

148. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL (1998) F amilial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine (Baltimore) 77(4):268–297

149. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005;84:1–11.

150. Kasifoglu, et al. Rheumatology 2014;53:741-745

151. Kasifoglu, et al. Clin Rheumatol (2009) 28:41–46

ÖZGEÇMİŞ

Eray Onur MART, 1989 yılında Adana'da doğdu. İlk öğretimini Kahramanmaraş İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Orta öğretimini Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde tamamladı. 2013 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2014 yılında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda başladığı tıpta uzmanlık eğitimi/asistan doktor görevine devam etmektedir.